

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

PROLİFERATİF DİYABETİK RETİNOPATİ'DE PANRETİNAL

LAZER FOTOKOAGULASYON SONRASI KORNEAL

BİYOMEKANİK PARAMETRELERDEKİ DEĞİŞİMLERİN

İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağdaş CANSIZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Recep Göktuğ SEYMENOĞLU

Manisa, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği yakın destek ve değerli katkılardan dolayı tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. R. Göktuğ Seymenoğlu'na,

İhtisasım süresince bilgi, birikim ve tecrübelerini paylaşan, iyi bir göz hekimi olarak yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Emin Kurt'a, Prof. Dr. Esin F. Başer'e, Prof. Dr. Süleyman Sami İlker'e, Prof. Dr. Özcan R. Kayıkçıoğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Mayalı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince unutulmayacak dostluklar edindiğim, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve çok güzel anılar paylaştığım, uzmanlığını alıp ayrılan ve hala çalışmakta olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta Acil Tıp Teknisyeni Yunus Atıcı olmak üzere, klinik hemşirelerine, sekreterlerine ve diğer yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın istatistiği konusunda desteğini esirgemeyen Halk Sağlığı AD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a,

Eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlık ve özveriyi gösteren, bugün bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan, hayatımın her anında yanımda olan ve her şeyden önemlisi bana iyi bir insan olmayı öğreten canım anneme ve babama, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim kardeşlerime,

Tüm kalbimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çağdaş CANSIZ

Manisa, 2015

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL DİZİNİ

TABLO DİZİNİ

GRAFİK DİZİNİ

KISALTMALAR

I. GİRİŞ VE AMAÇ

1

II. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Diyabetik Retinopati

2.1.1. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi

2.1.2. Diyabetik Retinopatinin Sınıflandırılması

2.1.2.1. Non-proliferatif Diyabetik Retinopati

2.1.2.2. Proliferatif Diyabetik Retinopati

2.1.2.3. İleri Diyabetik Göz Hastalığı

2.1.3. Diyabetik Retinopatide Panretinal Fotokoagulasyon Tedavisi

2.1.4. Proliferatif Diyabetik Retinopatide Lazer Tedavisi

2.2. Kornea

2.2.1. Korneanın Anatomisi ve Fizyolojisi

2.2.2. Korneanın Yapısı ve Tabakaları

2.3. Okuler Respons Analiz (ORA)

2.3.1. Korneal Histerezis (CH)

2.3.2. Okuler Respons Analiz Cihazı

2.5. Ultrasonik Pakimetre

III. GEREÇ VE YÖNTEM	25
IV. BULGULAR	27
V. TARTIŞMA	41
VI . SONUÇLAR VE ÖNERİLER	48
VII . ÖZET	49
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	51
IX. KAYNAKLAR	53

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1: Panretinal fotokoagulasyon fundus fotoğrafı

Şekil-2: Kornea anatomisi

Şekil-3: Endotel hücrelerinin speküler mikroskopik fotoğrafı

Şekil-4: Oküler respons analiz cihazı (ORA)

TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Hasta grupları ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo-2: Kontrol ve Grup 1 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

Tablo-3: Kontrol ve Grup 2 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

Tablo-4: Kontrol ve Grup 3 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

Tablo-5: Grup 1 ve 2 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

Tablo-6: Grup 1 ve 3 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

Tablo-7: Grup 2 ve 3 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

Tablo-8: Kontrol grubu ve Grup 3'teki hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrasında korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

GRAFİK DİZİNİ

Grafik-1: Stres karşısında oluşan elastik ve viskoelastik davranış biçimleri

Grafik-2: ORA cihazı ile ölçümün grafiksel görüntüsü

Grafik-3: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası GİBcc dağılımı

Grafik-4: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası GİBg dağılımı

Grafik-5: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası CRF dağılımı

Grafik-6: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası CH dağılımı

Grafik-7: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası SKK dağılımı

Grafik-8: Kontrol ve hasta gruplarının HbA1c seviyelerinin dağılımı

KISALTMALAR

CH: Korneal histerezis

CRF: Korneal rezistans faktör

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DM: Diabetes mellitus

DMÖ: Diyabetik makuler ödem

DRP: Diyabetik retinopati

FFA : Fundus floresein anjiografi

GAG: Glikoazaminoglikan

GAT: Goldmann aplanasyon tonometre

GİB: Göz içi basıncı

GİBcc: Korneal kompanse göz içi basıncı

GİBg: Goldmann ile korele göz içi basıncı

HbA1c: Glikolize hemogloblin

IRMA: İntraretinal mikrovasküler anomaliler

LASER: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

NPDR: Non proliferatif diyabetik retinopati

NTG: Normotansif glokom

NVD: Disk üzerinde yeni damarlar

NVE: Herhangi bir yerde neovaskülarizasyon

ORA: Okuler cevap analizi

PASCAL: Pattern Scan lazer

PDR: Proliferatif diyabetik retinopati

PRP: Panretinal lazer fotokoagulasyon

RPE: Retina pigment epiteli

SKK: Santral kornea kalınlığı

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), sık görülen ve çeşitli komplikasyonlarla seyreden önemli kronik bir hastalıktır. Dünyada 2030 yılında, diyabetik hasta sayısının yaklaşık 360 milyon olması beklenmektedir (1).

Diyabet komplikasyonları vücutta birçok organ sistemini etkilemektedir. Oküler sistemde diabete bağlı komplikasyonlar özellikle kornea ve retinada oluşur (2).

DM' nin zararlı etkilerinden korneanın morfolojisi, fizyolojisi ve klinik görünümü etkilenmektedir. Diyabete bağlı değişiklikler özellikle kornea epiteli, epitelyal bazal membran, stroma ve endotel üzerine etkili olmaktadır (3-5). Bozulmuş epitelyal bariyer fonksiyonu, anormal yara iyileşmesi, azalmış korneal sensitivite, endotel polimorfizmi diyabete bağlı korneada oluşan değişikliklerden birkaçıdır (6,7).

Diyabete bağlı kronik hiperglisemi, proteinlerin glikolizasyonuna sebep olarak, ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşmasına neden olur. Bu son ürünler korneanın kollajen yapısında yeni çapraz bağların oluşmasını sağlar. Korneal stromal kollajenin yapısında oluşan çapraz bağlar kornea kalınlığında artışa ve korneanın biyomekanik parametrelerinde değişikliğe yol açar (8,9).

Yapılan çalışmalarda, santral kornea kalınlığı (SKK) ve korneanın biyomekanik özelliğini gösteren korneal histerezis (CH) ve korneal rezistans faktör (CRF) parametrelerinin diyabetik hastalarda değişikliğe uğradığı gösterilmiştir (10–12).

Korneanın yapısal ve biyomekanik özellikleri, göz içi basıncının (GİB) ölçümünde kullanılan çeşitli cihazların (goldmann aplanasyon tonometresi

gibi) sonuçlarını etkileyebilmektedir. GİB ölçümü glokom hastalarının hem tanısında hem de tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir ve korneanın biyomekanik özelliklerinden etkilenir. Bu nedenle oküler hastalıkların tanınmasında ve tedavi edilmesinde korneal özellikler önemli rol oynar (13).

Proliferatif DRP, retinada yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) ve vitroretinal yüzeyde fibrovasküler proliferasyon gelişimiyle diabetes mellitusun çok ciddi bir komplikasyonudur (68). Vasküler permeabilitenin anormal artışıyla erken evre retinopatide diyabetik maküler ödeme bağlı görme kaybı gelişirken, geç evrelerde oluşan neovaskülarizasyon proliferatif retinopatiye zemin hazırlamaktadır (67).

Günümüzde proliferatif diyabetik retinopati (PDR)'nin tedavisinde panretinal lazer fotokoagulasyon (PRP),farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Lazer fotokoagulasyon PDR'nin tedavisinde günümüzde en geçerli yöntemdir(72). PRP'nin amacı neovaskülarizasyonun ve eşlik eden fibröz doku gelişiminin engellenmesi, mevcut olanların gerilemesini sağlamaktır(67,68).

Şimdiye kadar diyabetin biyomekanik parametreler üzerine etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur (11, 12, 14, 16). Fakat diyabetin komplikasyonu olan proliferatif diyabetik retinopatinin tedavisi için uygulanan panretinal lazer fotokoagulasyonun korneal biyomekanik parametreler üzerine etkisi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmamızda Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göz Hastalıkları Retina Polikliniği'nde proliferatif diyabetik retinopati teşhisi konan, daha öncesinde herhangi bir lazer tedavisi almamış hastalarda Pattern Scan lazer (PASCAL) ile panretinal lazer fotokoagulasyon tedavisi tamamlandıktan sonra lazer öncesine göre korneal biyomekanik parametrelerdeki değişimleri incelemeyi amaçlıyoruz.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETİK RETİNOPATİ

2.1.1 DİYABETİK RETİNOPATİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Diabetes mellitus (DM) dünyada en önemli kronik hastalıklardan birisidir ve görülme sıklığının tüm yaş gruplarında 2030 yılında %4.4 olması (360 milyon kişi) beklenmektedir (1).

Diyabetik retinopati (DR) ise diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonudur. 20 – 65 yaş aralığındaki kişilerde önlenebilir ve / veya tedavi edilebilir en önemli körlük nedenidir. Diyabetik hastalarda genel popülasyona göre körlük riski 25 kat fazladır (37). Türkiye’ de 20 yaş üzerindeki nüfusta DM sıklığı %13.7’dir. Diyabetik popülasyondaki diyabetik retinopati sıklığı ise % 2.7–11 arasındadır (38).

Diyabetik retinopati, mikrovasküler yapıda değişikliklerle seyreder. Diyabetik hastalarda retinal iskemi, neovaskülarizasyon ve retinal damarlarda geçirgenlik artışının yol açtığı makula ödemi hastalarda ciddi görme kaybıyla sonuçlanır. Diyabete ait tüm komplikasyonların gelişiminde diyabetin süresi en önemli risk faktörüdür (39).

Kronik hiperglisemi, diyabetik retinopati oluşumu ve ilerlemesinde en önemli etkenlerden birisidir. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışma Grubu'nun sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glikoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri normalin üstünde olanlarda, retinopati görülme sıklığı 2.5 kat daha fazladır (40).

Diyabetin tipi de DR gelişiminde önemli bir faktördür. Tip 1 diyabetiklerde tip 2 diyabetiklere göre daha fazladır. Hamilelik DR progresyonunu olumsuz etkiler. Hamilelik döneminde kötü glisemik kontrol, hamilelik dönemindeki aşırı diyabetik kontrol, preeklampsi ve sıvı imbalansı retinopati kontrolünü olumsuz etkiler. Progresyon riski birinci trimesterdeki DR 'nin şiddeti ile ilişkilidir. Hipertansiyon, nefropati, hiperlipidemi, sigara, katarakt cerrahisi, obezite ve anemi diyabetik retinopati gelişim ve progresyonunu olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir (41).

2.1.2 DİYABETİK RETİNOPATİNİN SINIFLANDIRILMASI

Diyabetik retinopati, hiperglisemiye bağlı retina kapiller damarları, venülleri ve arteriollerinin tutulduğu bir mikroanjiopatidir. Bu progresif tablo her zaman aynı hızla ilerlemez, zaman zaman remisyonlar gösterebilmektedir. Spontan regresyon % 10 hastada görülebilir (42).

Günümüzde diyabetik retinopati sınıflamasında Diyabetik Retinopati Erken Tedavi Çalışması grubunun kullandığı sınıflandırma kullanılmaktadır. Buna göre diyabetik retinopati iki ana başlık altında incelenmektedir;

1. Non- proliferatif DRP (NPDR)
2. Proliferatif DRP (PDR)

NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDR evresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleme söz konusudur (43).

2.1.2.1 Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati

Lezyonların ağırlığına göre hafif, orta, ağır ve şiddetli olmak üzere klinik olarak dört alt gruba ayrılır.

1.Hafif NPDR

Retinopatinin başlangıç evresidir. Mikroanevrizmalar, az sayıda ufak retinal hemorajiler görülür. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %5, beş yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski %15'tir.

2.Orta NPDR

1-3 kadranda ciddi retinal hemorajiler, 1 kadranda fazla olmayacak şekilde venöz boncuklanma, hafif intraretinal mikrovasküler anomaliler (IRMA) görülür. Yumuşak eksudalar genellikle izlenir. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %12-27, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR riski %33'tür.

3.Ağır NPDR

4-2-1 kuralı mevcuttur:

4 kadranda ciddi hemoraji varlığı

2 veya daha fazla kadranda anlamlı venöz boncuklanma mevcuttur.

1 ve ya daha fazla kadranda IRMA mevcuttur.

Bir yıl içinde PDR gelişme riski %52, 5 yıl içinde yüksek riskli PDR gelişme riski 60'tir.

Şiddetli NPDR

Ağır NPDR sınıflaması kriterlerinden 2 veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır. Bir yıl içinde PDR gelişme riski %75' tir.

Non-proliferatif Diyabetik Retinopatiyi Oluşturan Lezyonlar:

Mikroanevrizmalar

DR'in ilk klinik bulgusudur. Perisitlerin bulunmadığı kapiller duvarda genellikle sakküler yapıda lokalize alanlar veya kapiller halkanın iki kolunun füzyonundan oluşmuş yapılardır. 12–125 mikron çapındadırlar. 125 mikrondan büyükleri kanama olarak adlandırılır. Fundus floresein anjiyografide (FFA) mikroanevrizmalar boyanır, kanamalar boyanmaz (44).

Retina içi kanamalar

Mikroanevrizmaların yırtılması, dekompanse kapillerler ve IRMA'lar, retina kanamalarına neden olur. Bunların klinik görünümü retinada yerleştiği yere göre değişir. Dış pleksiform ve iç nükleer tabakalardaki kanamalar yuvarlak ve pençe şeklinde görülürken, yüzeysel sinir lifleri tabakasındakiler alev şeklinde görülür. Bu kanamalar 6 hafta ile 4 ay arasında rezorbe olur (45).

Sert eksuda

Dış pleksiform tabakadaki lipid ve lipoprotein içeren makrofajlardan meydana gelir. Sarı-beyaz renkte, keskin sınırlıdır. Kümeler halinde veya mikroanevrizmaları çevreleyen sirsine halkalar şeklinde, normal ve ödemli retinanın birleşim alanında oluşur. Kendiliğinden veya lazer tedavisi sonucu rezorbe olurlar. Kronik olarak sert eksudalar sert plaklara dönüşerek diskiform tip skar oluştururlar (46).

Makula ödemi

Mikroanevrizmalardan, kapillerden ve IRMA'lardan sızan serum lipoproteinleri ve diğer plazma elemanları ekstraselüler boşlukta birikerek makula ödemeine yol açarlar. Diyabetik makula ödemi(DMÖ), diyabetik

hastalarda özellikle tip 2 diyabetiklerde görme azlığının önemli sebebidir (44).

Yumuşak eksudalar

Sinir lifi tabakasında nöronal debris birikintileridir. Bölgesel hipoksi sonucunda sinir aksonlarının hasarına bağlı olarak genişlemiş akson sonlanmaları, kistoid cisimler oluşur. FFA'da hiperfloresans gösterirler (46).

Arteriollerde tıkanma

Önce uç arteriollerden başlar, sonra büyük arterioller tutulur. Periferal daralma, gümüş tel görünümü ve tıkanıklıklar oluşur. Makulanın tutulumu geri dönüşümsüz görme kayıplarına neden olur (44).

Venöz bozukluklar

İskemi varlığında venlerde generalize dilatasyon, kıvrımlanma artışı, boncuklanma ve sosis benzeri segmentasyon görülür. Venöz değişikliklerin retinal alanda dağılımının fazlalığı proliferatif hastalığın gelişimi ile doğru orantılıdır (47).

İntra Retinal Mikrovasküler Anormallikler (IRMA)

IRMA arteriol ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı ve telenjektazik kanallardır. Kapiller yatak bypass edildiği için genellikle kapiller hipoperfüzyon alanlarının yakınlarında gözlenirler. Yeni damar oluşumundan ziyade, var olan damarların endotelial proliferasyonu sonucu oluşur. Çok sayıda IRMA varlığı NPDR'nin progrese olduğunu gösterir (47,48).

2.1.2.2 Proliferatif Diyabetik Retinopati

Proliferatif diyabetik retinopati (PDR) gelişimi için retinanın en az $\frac{1}{4}$ kadranının nonperfüze olması gerekmektedir. Retina yüzeyinde ve/veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ve birlikte fibröz doku proliferasyonu görülmesi ile karakterizedir (46).

PDR diabetik populasyonun yaklaşık %5-10 unda görülür. Ağır NPDR' si olan olgular PDR gelişme riski en yüksek olgulardır (39).

Klinik olarak iki dönemde incelenir:

1-Erken PDR

Disk üzerinde yeni damarlar (NVD) veya herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (NVE) bulunması ile karakterizedir (yüksek riskli PDR kriterlerinden az).

2- Yüksek Riskli PDR

Yaklaşık $\frac{1}{3}$ disk alanından fazla NVD varlığı,

Vitreus ve preretinal hemoraji ile beraber herhangi bir NVD varlığı,

Vitreus ve preretinal hemoraji ile $\frac{1}{2}$ disk çapından büyük NVE (veya NVD/NVE'yi örten hemoraji) varlığı (47).

2.1.2.3 İleri Diyabetik Göz Hastalığı

Diyabetik retinopati tedavisindeki yetersizliklere bağlı olarak ortaya çıkan ve görmeyi tehdit eden hastalıklardır (47).

1.Hemoraji

Retrohyaloid ya da intravitreal hemoraji şeklinde olabilir. Yoğun vitreus hemorajisi varlığında kanamanın retina dekolmanı ile ilişkisi olup olmadığı ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.

2.Traksiyonel Retina Dekolmanı

Fibrovasküler membranların ilerleyici traksiyonlarına bağlıdır. Makulayı etkileyen retina dekolmanları zaman kaybetmeden pars plana vitrektomi ile tedavi edilmelidir.

3.Traksiyonel Retinosikizis

Retina dekolmanı ile birlikte ya da yalnız olabilir.

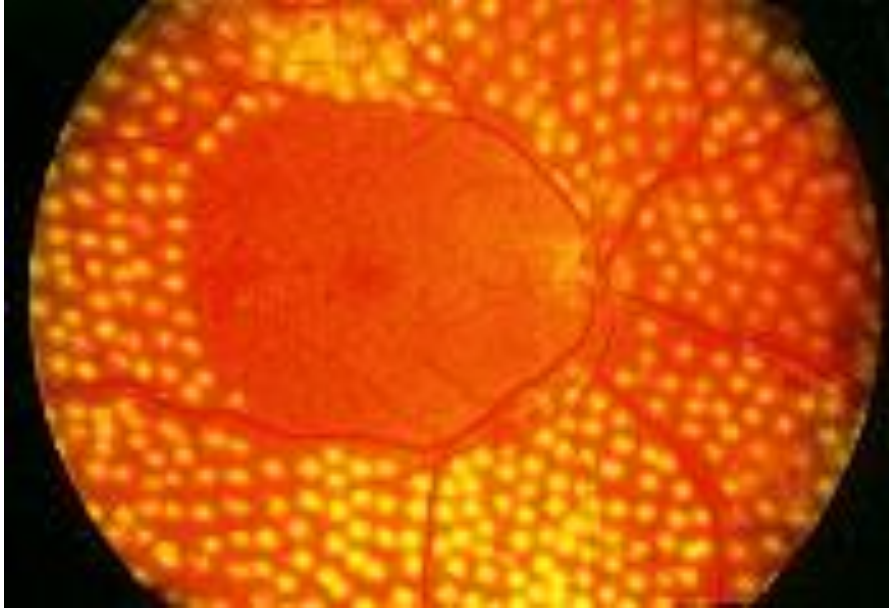
4.Rubeozis İridis

İriste özellikle pupiller kenarda başlayan ve açığa ilerleyen neovaskülarizasyondur. İleri düzeyde ise neovasküler glaukoma yol açabilir. Ciddi retinal iskemisi olan gözlerde ve başarısız pars plana vitrektomi sonrası sıklıkla izlenir (43,47).

2.1.3. Diyabetik Retinopati Tedavisinde Panretinal Fotokoagülasyon

Uluslararası dildeki kullanımı ile 'LASER', uyarılmış radyasyon emisyonu ile ışık amplifikasyonunun (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) ilk harflerinin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuş bir kelimedir. Lazerler, büyük miktarlardaki enerjiyi küçük bir alana aktarabilecek, aynı hizaya getirilmiş, koherent, monokromatik bir ışık hüzmesi oluştururlar. Retinanın lazer fotokoagülasyonu, temelde ışık enerjisinin oküler pigmentler olan melanin, hemoglobin ve ksantofil tarafından emilmesi ve ısıya çevrilmesine bağlı bir tahrip edici tedavi şeklidir. Işık enerjisinin termal

enerjiye dönüşmesi sonucu dokuda sıcaklık artışı olur. 10-20 derecelik bir ısı artışı koagülasyon nekrozu için yeterlidir ancak etkin protein denatürasyonu ve koagülasyon nekrozu 60-70 derecede gelişir. Melanin tüm pigmentler içerisinde ışık enerjisini en iyi emendir. Retina pigment epitel(RPE) ve koroidde melanositler bulunur; en iyi 400-700 nm'deki ışığı emer. Hemoglobün retina iç bölümü ve koroiddeki damarlarda bulunduğu gibi damar dışına çıkmış olarak da bulunabilir. Oksihemoglobün en çok 542 nm (yeşil) ve 577 nm'deki (sarı) ışığı emerken; indirgenmiş hemoglobün 555nm'deki (sarı) ışığı emer. Kırmızı ve kırmızı ötesi dalga boylarının emilimi ise zayıftır.



ŞEKİL-1: Panretinal fotokoagülasyon fundus fotoğrafı

Ksantofil makülanın iç ve dış pleksiform tabakalarında ve bazı kataraktlı lenslerde bulunur. En iyi 500 nm altı dalga boylarındaki ışığı emer. Bu da mavi ışığı iyi, yeşil ışığı zayıf, sarı ve kırmızı ışığı ise çok az emdiği anlamına gelir.

Kullanılan lazer sistemleri arasında konvansiyonel lazer teknoloji cihazları, argon fotokoagulatörleri (480-515 nm), dye lazer (480-630 nm), 'double frequency' fotokoagulatör (532 nm) ve çok atımlı lazer sistemleri (Pascal, Walon) yer alır.

Lazer fotokoagulasyonda en uygun dalga boyu, uygulama rahatlığı, emilim yeterliliği, bulanık ortam geçirgenliği ve lens saçılım oranlarının optimal olması nedeniyle sarı ışık olmakla birlikte hemoglobin ve melanin tarafından absorbe olabilen yeşil lazer dalga boyu en sık kullanılmaktadır.

Kırmızı (647 nm) dalga boyu ortam bulanıklığının fazla olduğu kataraktlı olgularda iyi penetrasyon sağlaması nedeniyle tercih edilir.

Son dönemde kullanıma giren çok atımlı lazerlerin konvansiyonel tedaviye göre avantajları daha az yan etki oluşturması, daha hızlı olması ve daha az ağrıya yol açması olarak gösterilmiştir. Uygulamalarda karşılaşılan en önemli sorun spot büyüklüklerindeki yetersizlik olarak belirtilmiştir.

Yarıklı lamba vasıtasıyla, indirekt oftalmoskoptan, fiberoptik kablolarla intraoküler olarak ya da transskleral yolla uygulanabilirler. Bu uygulamalar sırasında spot büyüklüğü (50-1000 μ), güç (0-3000 mW) ve süre (0.01-5sn) gibi değişkenler ayarlanabilir. Lazer tedavisinde spot çapı, uygulama süresi ve lazer gücü önemlidir. Spot çapı küçüldükçe gerekli lazer gücü azalmakta ve uygulama süresi uzadıkça lazerin penetrasyonu artmaktadır.

2.1.4. PDR'de Lazer Tedavisi

PDR tanısı konulan retina ve/veya optik sinir başında neovaskülarizasyonla birlikte yoğun retina iskemisi gözlenen gözlere panretinal fotokoagulasyon uygulanmalıdır.

Uygulanacak fotokoagulasyon tedavisi hastadan hastaya değişmekle birlikte ortalama 1500-2000 şut atılmalıdır. Spot çapı midperiferde ve periferde 500-1000 mikron boyutlarında olabilir ancak paramaküler alanda 50-100 mikron boyutlarında olmalıdır. Spotlar hafif beyazlık elde edecek şekilde 0,1-0,2 ms süreli, arada bir spot mesafe bırakacak şekilde uygulanmalıdır. İdeal tedavi 3-4 seansa yayılarak 3-4 haftada tamamlanmalıdır.

Tedavide FFA rehberliğinde iskemik alanlardan, öncelikle nazal ve alt kadrandan başlanmalı, daha sonra üst kadrana ve en son olarak temporal kadrana doldurulmalıdır.

Optik diske bir disk mesafesi ve makülaya en fazla bir disk çapı mesafe kadar yaklaşılarak majör damarlardan, hemorajik ve pigmentli alanlardan sakınılarak ekvatora kadar olan alan fotokoagüle edilir.

2.2. KORNEA

2.2.1. KORNEANIN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Kornea, tunika fibrosanın gözün ön kısmına saat camı gibi yerleşmiş şeffaf parçasıdır. Asferik yapıdadır. Göz küresinin ön 1/6'sını oluşturur. Göz küresinin geri kalan 5/6'sını ise sklera oluşturmaktadır. Kornea damarsız, saydam ve optik özelliktedir. Görünüm olarak hafif basık bir yarım küreye benzer. Korneanın sklera ile birleştiği kenara limbus adı verilir. Korneanın limbal geçiş zonu sklera ile birleşir. Fibröz kollajen kornea ve skleraya mekanik destek sağlar ve böylelikle organ bütünlüğü korunmuş olur (17,18).

2.2.2. KORNEANIN YAPISI VE TABAKALARI

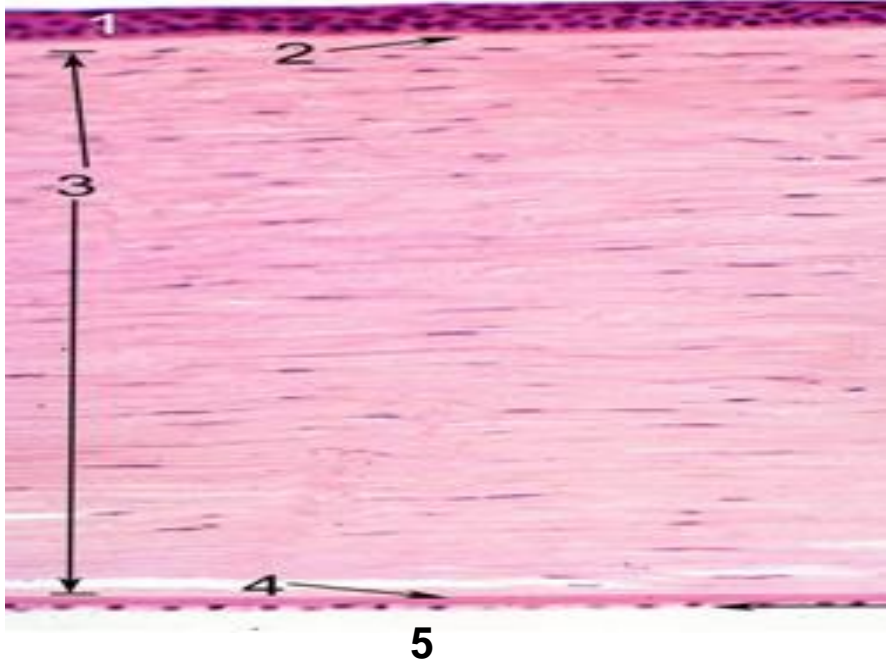
Kornea gözde retinaya ışığın düşmesini sağlayan saydam bir pencere görevi görür. Korneanın kırma gücü ön yüzeyinde +48 dioptri (D), arka yüzeyinde –58 D'dir. Net kırma gücü ise 43 D'dir (19).

Kornea çapı erişkinde ön yüzde vertikal ekseninde 10,6 milimetre (mm); horizontal ekseninde ise 11,7 mm'dir. Arka yüzde ise vertikal ve horizontal eksenler eşit ve 11,7 mm'dir. Bu nedenle kornea önden bakıldığında eliptik, arkadan bakıldığında ise küresel şekillidir. Korneanın kalınlığı midperiferde ortalama 560 ± 80 mikron iken; santralde 500-520 mikrondur. Kornea kalınlığı çoğunlukla korneanın hidrasyonu ile ilgilidir (20).

Kornea avasküler bir dokudur ve glikoz ihtiyacını aköz hümörden difüzyon yolu ile oksijen ihtiyacını ise gözyaşından difüzyonla ve limbal damarlardan sağlamaktadır. İnnervasyonunu trigeminal sinirin oftalmik dalının periferik uzantısı olan uzun siliyer sinirler sağlar (21).

Kornea anatomik olarak 5 tabakadan oluşur. Ön yüzden arkaya doğru;

1. Epitel
2. Bowman tabakası
3. Stroma
4. Descemet membranı
5. Endotel



Şekil- 2: Kornea anatomisi, Hematoksilen-Eosin boyası ile, 5 ayrı katman halinde seçiliyor (22).

Epitel: Epitelin dış yüzü gözyaşı filmi ile kaplıdır ve kornea kalınlığının %10'unu oluşturur. Epitel stratifiye skuamöz non-keratinize yapıdadır ve 5-6 katlı hücre tabakasından oluşmuştur. Bu hücreler yapı yönünden 3 tabakadan oluşur. En altta tek sıralı bazal kolumnar hücreler vardır ve epitelin 1/3'ünü oluştururlar. Orta katta kanatsız hücreler yer alır. Bu hücreler 2 veya 3 sıralıdırlar ve sitoplazmaları bazal hücrelerden daha koyudur. Yüzeysel hücreler iki katlı ve çok yassıdırlar. Çekirdekleri yassı ve piknotik olup yüzeyden uzaktırlar. Böylece epitel yüzeyi çok düzenlidir (23,24).

Yüzeysel hücreler çok sayıda mikrovillus ve plica içerir ve yüzeyleri glikokaliks ile örtülüdür. Böylelikle gözyaşı film tabakasının epitele yapışmasını sağlayan yüzeyi oluştururlar (25,26).

Kolumnar hücreler tek sıra halinde bazal membran üzerinde dizilidir. Bu hücrelerin mitotik aktivitesi vardır. Bu hücreler çoğalıp öne ilerleyerek kanatsız hücreleri oluştururlar. Kolumnar hücrelerde aynı zamanda aktin filamanları ve tonofilamanlar bulunur. Tonofilamanlar hücrenin iskeletini oluştururken, aktin

filamanları yara iyileşmesi esnasında hücre göçünde rol alır. Epitel hücreleri hemidesmozomlar ile birbirlerine ve bazal laminaya bağlıdır (26).

Korneanın oksijen ihtiyacı göz açıkken temelde atmosferik oksijenden, kapalı iken konjonktiva, kapak kapiller damarları ve aközden sağlanır. Glikoz ihtiyacı ise hümör aközden temin edilir (27).

Bowman Tabakası: Stromanın kollajen liflerinden oluşan hücreden yoksun yüzeysel tabakasıdır. Epitelin hemen altında ve 10-14 mikron kalınlığındadır. Korneanın şeklinin korunmasında önemi vardır. Aselülerdir ve yenilenme kabiliyeti yoktur. Yenilenmediği için hasarında skar oluşur (27).

Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur ve 400-700 mikron kalınlıktadır. Muntazam dizilim gösteren kollajen lifi tabakalarından oluşur. İçerdiği kollajen lifleri aracılığı ile korneanın korunması, sağlamlığının ve saydamlığının sağlanması görevlerini üstlenir.

Stroma korneanın iskeletini oluşturan en önemli tabakadır. Limbustan limbusa uzanan ve birbirine dik açı ile yerleşmiş, 200-250 adet tip 1 kollajen lameli içermektedir. Kollajen lifleri arasındaki boşluk ise proteoglikan zemin maddesi (kondroitin sülfat ve keratan sülfat) ve modifiye fibroblastlar (keratositler) tarafından doldurulur. Ara dolgu maddesindeki glikozaminoglikanlar (GAG) ise kollajen lamellerinin düzgün bir tabaka oluşturmaya katkıda bulunarak kornea saydamlığını sağlarlar. Bunlar ayrıca korneanın %78 su içeriğini temin etmektedir.

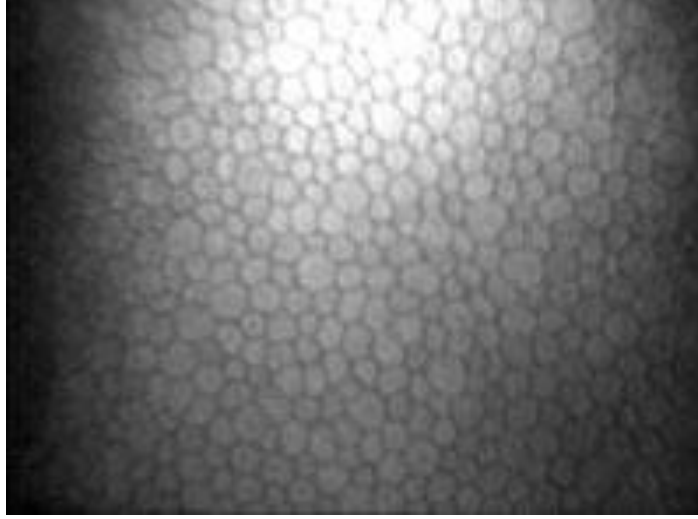
Kollajenin muntazam ve aralıklı diziliminin devamı optik saydamlığın sürdürülmesi açısından büyük önem taşır. Stromanın hasarlanması sonrası yenilenme kabiliyeti yoktur (28).

Descemet Membranı: Endotelin bazal membranıdır ve kollajen fibrillerinin birleşmesiyle oluşur. 3-12 mikron kalınlıkta, asellüler bir zar olup stromanın arka yüzeyini kaplar. İki tabakadan oluşan descemet membranının ön kısmında bantlı bölge yer alır. Arka tarafta endotel tarafından salgılanan bantsız bölge yer alır. Stromadan kolayca ayrılabilen bu tabaka travma sonrası tekrar rejenere olur (19, 29, 30). Kornea periferinde limbusun en uç arka kenarını meydana getirerek trabeküler ağa açılır (31).

Descemet zarı su ve küçük moleküllerin geçişine izin verirken, lökositlerin ve kan damarlarının stromaya geçişini engeller (19). Descemet membranı gerçek bir bazal laminadır, kalınlığı yaş ile beraber artar. Doğumda 3-4 mikrometre kalınlığında olan membran, erişkin yaşta 10-12 mikrometre kalınlığına ulaşır. Descemet membranı tip IV kollajenden zengindir ve içerdiği laminin adezyon fonksiyonundan sorumludur. Descemet membranında yüksek oranda glisin, hidroksiglisin ve hidroksiprolin bulunur ve kollajenazlara karşı dirençlidir. Bundan dolayı derin korneal ülserlerde bir bariyer olarak görev yapar. Descemet membranının periferik uzantısı, Schwalbe hattını oluşturur (32, 33).

2013 yılında Dua ve ark.'ı derin anterior lameller keratoplasti uyguladıkları hastalarda arka stromada descemet membranının önünde uzanan yeni bir tabaka gösterdiler. Electron ve ışık mikroskopunda da tanımlanan bu tabakaya "Dua tabakası" adı verildi. Dua tabakası yatay, dikey ve oblik uzanan 5 ila 8 sıra ince kollajen liflerden oluşmakta ve kalınlığı yaklaşık 10 mikrondur (34).

Endotel: Korneanın en iç katındaki tek sıra hekzagonal hücrelerdir (Şekil 2). Endotel hücreleri doğumda yaklaşık 3500–4000 hücre/mm² iken, erişkinlerde 2500–3000 hücre/mm² düzeyindedir. Toplam olarak 350–400 bin endotel hücresi bulunmaktadır (26).



Şekil-3: Endotel hücrelerinin speküler mikroskopik fotoğrafı

Hücre yoğunluğu endotel yüzeyinde değişkendir. Periferde hücre konsantrasyonu en fazladır. Bu hücreler aközle direkt temastadır ve korneanın beslenmesini üstlenmiştir. Korneanın saydam kalmasında büyük rolü bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin rejenera olma özelliği olmadığı için hücrelerin % 0,6'sı her yıl azalır, oluşan boşluğu komşu hücreler genişleyerek doldurur. Hücre yoğunluğu 500 hücre/mm²'ye düştüğü zaman kornea saydamlığı azalarak ödem meydana gelir (29).

Endotel hücreleri speküler mikroskopta bal peteği görünümündedirler (Şekil 2). Endotelde aktif Na-K ATPaz pompa mekanizması vardır. Bu pompa sayesinde düşük ozmotik basınca sahip stromadan, hiperozmotik aköz hümöre doğru sıvı akışı mevcuttur. Böylece kornea stromasının su içeriği sabit tutulmuş olur. Endotel hücre kayıpları, komşu hücrelerin kayması ve genişlemesiyle kapatılmaya çalışıldığı için, hücreler yaşlandıkça yassılaşırlar ve sayıca azalırlar (26, 35). Ancak defekt büyükse bu alan komşu endotelial hücrelerin yanında, uzak bölgedeki hücrelerin hareketiyle de örtülebilmektedir.

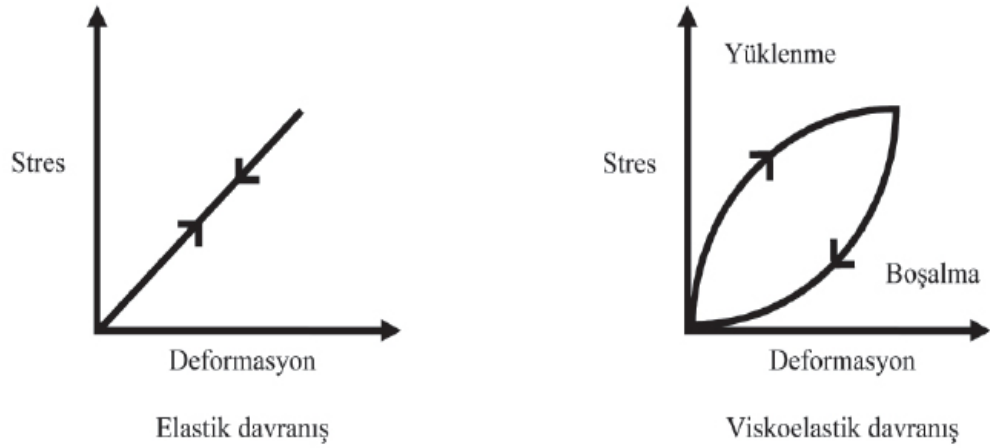
Korneal endotelde çok sayıda iyon transport sistemi varlığı tanımlanmıştır. Na-K ATPaz sistemi en iyi bilinen endotelial iyon transport sistemidir. Na-K pompası endotelial hücrenin bazolateral membranında lokalizedir ve normalde yaklaşık olarak her hücrede bir buçuk milyona yakın sayıdadır. Na-

K ATPaz aktivitesi normal korneal hidrasyonun sağlanmasında hayati önem arz etmektedir ve korneanın saydamlığında etkin rol oynamaktadır (36).

2.3. OKULER RESPONS ANALİZ (ORA, OKULER CEVAP ANALİZİ)

2.3.1. KORNEAL HİSTEREZİS (CH)

Elastisite, bir maddenin stres karşısında deformasyona uğraması, ancak stres ortadan kalktıktan sonra eski şekline dönmesidir. Viskozite ise akışkanlığa karşı gösterilen dirençtir. Visköz sıvılar stres karşısında deformasyona uğrarlar, ancak kuvvet ortadan kalktığında orijinal şekillerine dönmezler. Yüksek visköz materyaller uygulanan strese yavaş yanıt verirlerken, düşük visköz materyaller daha hızlı yanıt verirler. Viskoelastik materyaller hem visköz, hem de elastik özellikler gösterirler. Kornea, viskoelastik özellikleri olan bir dokudur. Korneaya herhangi bir kuvvet uygulandığında kornea bu duruma önce deformasyonla, daha sonra relaksasyonla cevap verir. Korneanın kuvvet karşısında esneyebilme ve daha sonra eski haline dönebilme yeteneğine korneal histerezis (CH) denilmektedir (Grafik 1)(49).



Grafik 1: Stres karşısında oluşan elastik ve viskoelastik davranış biçimleri.

Oküler sertlik göz tabakalarının strese karşı gösterdikleri dirençtir. Moleküler düzeye indiğimizde bu direnci sağlayan esas öge, skleral ve korneal içeriğin ana molekülü olan kollajendir. Korneanın stroma tabakasındaki kollajen, proteoglikan matrikste düzgün lameller bir dizilim gösterir ve ekstraselüler matriks hidrofilik yapıdadır. Gerek kornea epitel ile gözyaşı filmi arasında, gerekse endotel ile humor aköz arasında kontrollü sıvı geçişleri mümkündür. Korneanın şeffaf yapısı, stromadaki düzgün kollajen yapısı ve korneal endotelin etkin pompa fonksiyonu sayesinde sıvıyı ön kamaraya atması ile sağlanır. Yaşla birlikte çapraz bağlı kollajen yapıda meydana gelen artış, korneanın biyomekanik özelliklerini de etkiler ve daha sert bir hal almasına neden olur. Ancak viskoelastik yanıt da azalır. Zamanla gelişen bu fizyolojik değişimler yanında, korneanın kalınlığını, hidrasyonunu ve yapısını değiştiren patolojiler ya da uygulamalar da, korneal sertliği ve strese karşı verilen cevabı değiştirir (49,50).

2.3.2. OKULER RESPONS ANALİZ CİHAZI

Oküler respons analiz cihazı (ORA); özellikle Amerika ve Avrupa ülkelerinde glokom tanı ve takibinde, geleneksel yöntemlerle teşhisi son derece güç olan normotansif glokom (NTG) hastalarının tesbitinde, refraktif cerrahi sonrasında gelişebilecek ektazi gibi hastalıkların, keratokonus ve

Fuch's distrofisi gibi kornea rahatsızlıklarının erken teşhisinde ve tedavi sürecinin gözlemlenmesinde, göz kliniklerinde önemli bir yer edinmiştir (50).

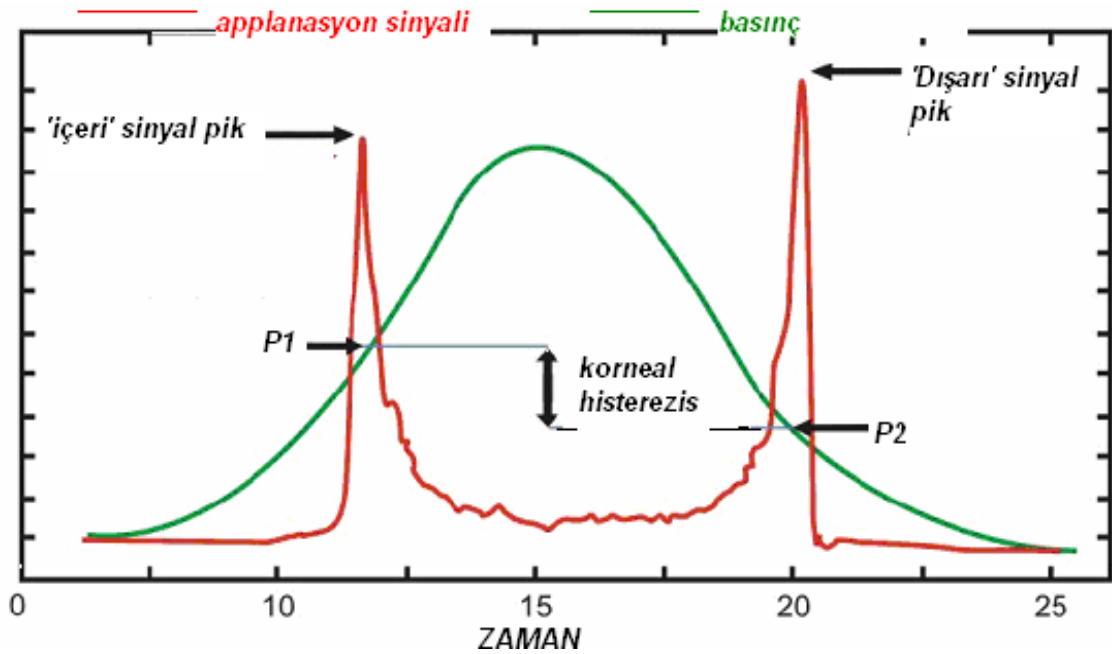
Reichert tarafından geliştirilen ORA cihazı, korneal rijidite ve elastisiteyi bütün hastalarda kolay ölçülebilir ve klinisyenlerce kabul edilebilir, objektif ölçüm değerleri verebilen bir cihazdır. Cihaz iki yönlü aplanasyon imkanı sağlayan hareketli hava püskürtme sistemi ile ölçümlerini almaktadır. Hareketli hava püskürtme sistemi ile göze uygulanan birincil aplanasyon değeri kornea düzleştiği anda alınır. Cihaz bu sırada geleneksel non-kontakt tonometrelerde olduğu gibi hava akımını kesmez ve korneayı ikincil aplanasyon için içe doğru hareket ettirmeye devam eder. Kornea iç bükey bir yapı aldıktan sonra uygulanan basınç dinamik olarak azaltılır, bu sırada cihaz ölçüm almaya devam etmektedir. Korneanın ilk durumuna geri dönmesi esnasında dışarı doğru bir aplanasyon ölçümü daha alınır. Korneanın viskoelastik yapısı, toplam sertlik ve direnci nedeniyle içe doğru ve dışı doğru gerçekleşen aplanasyon değerleri teorik olarak aynı olması gerekirken birbirinden farklılık gösterir. Bu durum klinisyen ya da araştırmacıya korneanın visko-elastik yapısı ve direnci hakkında bilgi verir (51).



Şekil-4: Oküler respons analiz cihazı (ORA); Reichert.

Korneanın içeri ve dışarı hareketi sırasında alınan aplanasyon değerlerinin farkı korneal histerezis (CH) olarak ifade edilmektedir. Histerezis kelime olarak 'geç kalmak, gerisinde ve eksik kalmak' anlamına gelmektedir. Vücut üzerine etki eden kuvvetler (viskozite ya da dahili sürtünme) değişiklik gösterdiğinde etkinin gecikmesi; fiziksel sistemlerin, üzerine etki eden güçleri hemen ardından değil de yavaşça takip etmesi özelliği ya da orijinal durumuna tamamen dönmemesidir. Kısacası visküz niteliğin kantitatif ölçümüdür, mmHg cinsinden gösterilmektedir. Korneal histerezis ilk defa Luce tarafından ORA ile ölçülmüştür. Luce CH'in 1.8-14.6 mmHg arasında değiştiğini bildirmiştir. Korneal rezistans faktör (CRF) ise korneanın viskoelastik özelliğinin kantitatif ölçümüdür. Benzer şekilde mmHg cinsinden gösterilmektedir (50).

Cihaz bu korneal parametrik ve nümerik ölçüm sonuçlarının yanında, kornea yapısını yorumlayabilmek için uygulanan basınca bağlı değişim gösteren, bir sinyal grafiği görüntülemektedir (Grafik 2).



Grafik-2: ORA cihazı ile ölçümün grafiksel görüntüsü

Goldmann aplanasyon tonometresi (GAT) ile GİB ölçümünde 3 önemli parametre vardır. Bu parametreler GİB, gözyaşı film tabakası çekim gücü ve korneal rijiditedir (elastikiyet). Santral kornea kalınlığı (SKK), korneal rijiditeyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bunlar arasındaki uyumun bozulması GAT'de hataya neden olur. Korneal kalınlık, korneanın elastik yapısının en önemli komponentidir. Korneanın yapısını oluşturan diğer etkenler de korneal kalınlık değişimi yapabilmektedir, örneğin:

-Korneal hidrasyon, SKK' yı artırır. Düzeltme algoritmaları işe yaramaz.

-Ekstraselüler matriks, kollajen fibriller korneal elastikiyeti sağlar. Lipid damlalar ekstraselüler matriksi değiştirir ve elastikiyeti artırır, kornea kalınlığının ince ölçülmesine neden olabilir.

-Yara iyileşmesi, lameller insizyon: Kollajen yapımı ve dizilimindeki farklılık SKK'ı inceltir.

Kornea kalın ise GİB yüksek, ince ise GİB düşük olarak ölçülür. Korneanın biyomekanik yapısı da GİB ölçümünde önemlidir. Daha sıkı yapı yüksek GİB, daha gevşek yapı düşük GİB ölçümüne neden olur. Buna ek olarak kornea düzleştikçe GİB daha düşük, dikleştikçe daha yüksek ölçülür. Korneal astigmatizmalı hastalarda GAT değerleri daha yüksek ölçülmekte, ORA ise korneal astigmatizmadan daha az etkilenmektedir (52,53).

ORA korneanın kalınlığı, viskoelastik yapısı ve direncinden bağımsız olarak hesaplanan gerçek GİB ölçümünü ($GİB_{cc} = \text{Korneal kompanse göz içi basıncı}$) ve GAT ile alınan ölçümler ile korele GİB değerini ($GİB_g = \text{Goldman ile korele göz içi basıncı}$) verebilmektedir. $GİB_{cc}$, GAT'a göre kornea kalınlığı ve postoperatif biyomekanik yapıların deforme olmasından son derece düşük bir oranla etkilenmekte, korneanın niteliği ve kornea kalınlığından bağımsız gerçek göz içi basıncını vermektedir (50, 54).

ORA ile yapılan klinik çalışmalar cihazın SKK' dan etkilenmediği ya da az etkilendiği yönündedir. Farmakolojik olarak GİB'nin düşürülmesiyle kurgulanan bir çalışmada, ORA ile yapılan ölçümlerde yüksek histerezis değerlerinin daha düşük GİB düzeyleri ile; düşük histerezis değerlerinin ise daha yüksek GİB düzeyleri ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. CH ve GİB

düzeyleleri arasında zayıf, ancak anlamlı bir negatif korelasyonun varlığı gösterilmiştir (55). Dolayısıyla CH'in, GİB ile bağlantılı bir parametre olduğu aşıkardır. CRF, GİB'dan kısmen bağımsızdır. Özellikle SKK ile güçlü birliktelik gösterirler. Bu iki parametre, korneanın elastik özelliklerini daha iyi yansıtıırken; CH, korneanın visküz özelliklerinin iyi bir göstergesidir (49).

Korneal histerezis ve korneal direnç faktör ORA ile ölçülebilen iki parametredir. Bu parametreler korneal biyomekanik özelliklerin kantitatif değerlendirilmesini ifade etmektedir. CH, korneanın viskozitesiyle ilgili bir parametredir. Cihazın püskürttüğü havayla korneada oluşan anlık deformasyonla elde edilen bir fenomendir. Luce'a göre (56); CH cihaz hava püskürtürken korneada meydana gelen çöküntüyle alınan ilk aplanasyon değeri (P1) ile hava püskürtme işlemi durdurulduktan sonra kornea tekrar dışarı yöneldiğinde alınan ikinci aplanasyon değeri (P2) arasındaki farkı göstermektedir (CH=P1-P2). CRF ise bu deformasyona korneanın göstermiş olduğu direnci ifade etmekte olup, şu denklemlle gösterilmektedir:

$$\text{CRF: } k1 \times (P1 - 0.7 \times P2) + k2 .$$

Aynı denklem şu şekilde de ifade edilebilir. CRF = k1(P1-P2) + 0.3 x k1P2 + k2.

Korneal histerezis (P1-P2) olduğundan bu formülde (P1-P2) yerine CH yazılabilir. Bu formülden de anlaşılacağı gibi CRF, CH'e bağılı bir değerdir (50,56-58).

Bütün bu bilgilerin ışığında da oftalmolojide henüz yeni bir cihaz olan Ocular Response Analyser ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmaktadır (50,56-59). Objektif ve güvenilir ölçümleriyle birçok alanda hasta tanı, takip ve monitorizasyonunda hakettiği yeri hızla almaktadır.

2.4. ULTRASONİK PAKİMETRİ

SKK, GİB ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesini etkiler. Bu nedenle glokom hastalarının takibinde santral kornea kalınlığı ölçümünün önemi büyüktür. Korneal kalınlık ultrasonik pakimetre, scheimpflug kamera sistemi, ön segment optik kohorens tomografi gibi yöntemlerle ölçülebilir. En sık kullanılan kornea ölçüm yöntemlerinden biri de ultrasonik pakimetrelere dir. Ultrasonik pakimetrede kornea teması ve Doppler etkisi ile kornea kalınlığı ölçülmektedir. Bu yöntemdeki en büyük sorun, deneyimsiz kullanıcılar tarafından korneaya fazla aplanasyon uygulanması ve yanlış ölçüm sonuçlarına neden olabilmesidir (61,62).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimi' ne başvuran diyabeti olup retinopatisi olmayan (Grup1) 30 hastanın 30 gözü, diyabeti olup non-Proliferatif DRP (Grup 2) saptanan 35 hastanın 35 gözü ve proliferatif diyabetik retinopati teşhisi konan, daha önce herhangi bir lazer tedavisi almamış ve panretinal lazer fotokoagulasyon (PRP) tedavisi planlanan (Grup 3) 30 hastanın 48 gözü dahil edildi. Kontrol grubu olarak polikliniğimize refraksiyon kusuru nedeniyle başvuran sağlıklı 40 hastanın 63 gözü dahil edildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi' nin ilkelerine uyularak yapıldı ve Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmaya 18 yaş üstü, klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri (Fundus Floresein Angiografi) ile teşhisi konmuş hastalar dahil edildi.

Takibini düzenli yaptırmayan, daha önce lazer fotokoagulasyon tedavisi uygulanmış, lazer tedavisi süresince intraoküler cerrahi geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların detaylı oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, biyomikroskop ile ön segment muayeneleri, pupil dilatasyonu sonrası 90 D non-kontakt lens kullanılarak arka segment muayeneleri yapıldı.

Oküler Cevap Analiz cihazı (ORA, Ocular Response Analyzer, Reichert Depew, N.Y. USA) ile oturur pozisyonda hastanın alını cihaz üzerinde uygun pozisyonda yerleştirilip ölçümleri alındı. Tüm hastalara her seferinde dört kez ölçüm yapıldı ve dalga formu skoru (Waveform Score, güvenilirlik düzeyi) en

yüksek olan ölçümler değerlendirmeye alındı. Dalga formu skorunun (WS) 5.0 ve üzerinde olmasına özen gösterildi. ORA cihazı ile korneal histerezis (CH), korneal rezistans faktor (CRF), Goldmann ile korele göz içi basıncı (GİBg) ve korneal-kompanse göz içi basıncı (GİBcc) ölçüldü.

Hastaların santral kornea kalınlığı (SKK) ise ultrasonik pakimetre cihazı (NIDEK-UP 1000) ile ölçüldü. Tüm hastalar oturur pozisyonda karşıya bakarken, korneanın merkezine ultrasonik pakimetre cihazının aplanasyon ucu değdirildi ve ölçümler kaydedildi. Her hastaya 3 ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalaması alındı.

Çalışmamızda bütün grupların HbA1c düzeyleri kaydedildi. Grup 3'teki hastaların lazer öncesi ,lazer tedavisi sonrası 1.ay, 3.ay ve 6.ay CH, CRF, GİBg ve GİBcc ve SKK değerleri kaydedildi. Kontrol grubu, grup 1 ve 2'deki hastalara aynı ölçümler bir kez olmak üzere yapıldı.

Çalışmamızda diyabetik retinopatinin farklı evrelerinde korneal biyomekanik parametrelerde (CH,CRF,GİBg,GİBcc) ve santral kornea kalınlığındaki değişimleri araştırmak ve proliferatif diyabetik retinopati nedeniyle PRP tedavisi almış hastalarda lazer tedavisinin korneal biyomekanik parametrelerde ve SKK'da yaptığı değişimleri incelemek amaçlandı.

İstatiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile yapıldı. Çalışmada bağımsız gruplarda t testi (independent samples test), bağımlı gruplarda t testi (paired samples test) , ANOVA testi kullanıldı. İstatistiki olarak $p \leq 0,05$ düzeyi farklılıkları anlamlı olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen proliferatif DRP'li (grup 3) 30 hastadan 16'sı erkek (%53), 14'ü kadın (%47), yaş ortalaması 58.43 ± 8.59 (en küçüğü 42, en büyüğü 77 yaşında) idi. Lazer fotokoagülasyon tedavisi uygulanan 48 gözün 23'ü sağ göz (%47.9), 25'i sol göz (%52.1) idi. Hastaların ortalama HbA1c seviyeleri $\% 8.36 \pm 1.57$ (%5.90-%12.08) idi. Grup 1'deki hastaların 15'i erkek (%50), 15'i kadın(%50), yaş ortalaması 57.8 ± 8.29 (en küçüğü 43, en büyüğü 75 yaşında) idi. Ortalama HbA1c seviyeleri $\% 8,16 \pm 2,08$ (%5.60-%12,30) idi. Grup 2'deki hastaların 17'si erkek(%48), 18'i kadın(%52), yaş ortalaması 58.27 ± 7.89 (en küçüğü 42, en büyüğü 84 yaşında) idi. Ortalama HbA1c seviyeleri $\% 8.27 \pm 2,10$ (%6.00-%12.10) idi.

Çalışmaya kontrol grubu olarak 40 kişinin 63 gözü dahil edildi. Kontrol grubunun 21'i erkek (%52.5) , 19'u kadın (%47.5) , yaş ortalaması 58.90 ± 11.86 (en küçüğü 39, en büyüğü 86 yaşında) idi. 63 gözün 32' si sağ göz (%50.7), 31'i sol göz (49.3) idi. Kontrol grubunun ortalama HbA1c seviyeleri $\% 5.42 \pm 0.86$ (%4.1-%5.9) idi. Hasta grupları ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,72$ ve $p=0,69$). Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 1'de izlenmektedir.

Tablo-1:Hasta grupları ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Kontrol Grubu	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p ¹	p ²	p ³	p ⁴	p ⁵	p ⁶
Hasta Sayısı	40	30	35	30	0,52	0,43	0,52	0,86	1,0	0,86
Ortalama yaş (yıl)	58.90 ± 11.86	57.8 ± 8.29	58.27 ± 7.89	58.43 ± 8.59	0,82	0,74	0,72	0,78	0,8	0,88
Cinsiyet										
Kadın	19 (% 47.5)	15(%50)	18(%52)	14 (% 47)	0,68	0,72	0,69	0,8	0,85	0,79
Erkek	21 (% 52.5)	15(%50)	17(%48)	16 (% 53)						
HbA1c seviyeleri	% 5.42±0.86	%8,16±2,08	% 8.27±2,10	%8.36±1.57	0,009	0,007	0,007	0,78	0,85	0,71

p¹: Kontrol grubu vs Grup 1
p²: Kontrol grubu vs Grup 2
p³: Kontrol grubu vs Grup 3
p⁴:Grup 1 vs Grup 2
p⁵:Grup 1 vs Grup 3
p⁶:Grup 2 vs Grup 3

Kontrol grubu ve diyabetik hasta gruplarının GİBcc, GİBg, CRF , CH ve SKK değerleri birbiriyle karşılaştırıldı. Kontrol grubunda ölçülen ort. GİBcc: 15,73 ± 2,86 mmHg, ort. GİBg: 15,16 ± 2,84 mmHg, ort. CRF: 10,91 ± 1,57 mmHg, ort. CH: 11,09 ± 1,52 mmHg, ort. SKK: 554,66 ± 34,42µ idi. Grup 1'de ölçülen ort. GİBcc: 16,60 ± 4,20 mmHg, ort. GİBg: 16,56 ± 4,16 mmHg, ort. CRF: 10,95 ± 2,20 mmHg, ort. CH: 10,66 ± 1,52 mmHg, ort. SKK: 560,65 ± 35,58µ idi. Grup 2'de ölçülen ort. GİBcc: 17,98 ± 3,46 mmHg, ort. GİBg: 17,16 ± 3,32 mmHg, ort. CRF: 10,45 ± 1,41 mmHg, ort. CH: 10,41 ± 1,36 mmHg, ort. SKK: 562,65 ± 27,64µ idi. Grup 3'de PRP tedavisi öncesi ort. GİBcc: 16,88 ± 4,52 mmHg, ort. GİBg: 16,46 ± 4,23 mmHg, ort. CRF: 10,80 ± 1,95 mmHg, ort. CH: 10,39 ± 1,82 mmHg, ort. SKK:567,77±22,50µ olarak ölçüldü.

Kontrol grubu ve grup 1 karşılaştırıldığında GİBcc, GİBg, CRF, CH ve SKK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo -2).

Tablo-2: Kontrol ve Grup 1 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

	Kontrol	Grup 1(DRP YOK)	P değeri (sig-2 tailed)
GİBcc(mmHg)	15,73 ± 2,86	16,60 ± 4,20	0,249
GİBg(mmHg)	15,16 ± 2,84	16,56 ± 4,16	0,63
CRF(mmHg)	10,91 ± 1,57	10,95 ± 2,20	0,913
CH(mmHg)	11,09 ± 1,52	10,66 ± 1,52	0,264
SKK (μ)	554,66 ± 34,42	560,65 ± 35,58	0,362

Kontrol grubu ve grup 2 karşılaştırıldığında GİBcc ve GİBg grup 2’de anlamlı olarak daha yüksekti(sırasıyla p=0,001 ve p=0,002). CH ise grup 2’de istatistiksel olarak daha düşüktü(p=0,04). CRF ve SKK açısından anlamlı fark saptanamadı(Tablo-3).

Tablo-3: Kontrol ve Grup 2 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

	Kontrol	Grup 2(Non-Proliferatif DRP)	P değeri (sig-2 tailed)
GİBcc(mmHg)	15,73 ± 2,86	17,98 ± 3,46	0,001
GİBg(mmHg)	15,16 ± 2,84	17,16 ± 3,32	0,002
CRF(mmHg)	10,91 ± 1,57	10,45 ± 1,41	0,153
CH(mmHg)	11,09 ± 1,52	10,41 ± 1,36	0,04
SKK (μ)	554,66 ± 34,42	562,65 ± 27,64	0,253

Kontrol ve grup 3’teki hastaların PRP tedavisi öncesi korneal biyomekanik parametreleri ve SKK değerleri karşılaştırıldı. GİBcc ve GİBg değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,007 ve p=0,05). CRF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. (p=0,743). CH hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,028). SKK ise hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek

saptandı ($p=0,018$). Kontrol ve hasta grubunun korneal biyomekanik parametreler ve SKK karşılaştırmaları Tablo-4'de özetlenmiştir.

Tablo-4: Kontrol ve Grup 3 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

	Kontrol	Grup 3(Proliferatif DRP)	P değeri (sig-2 tailed)
GİBcc(mmHg)	15,73 ± 2,86	16,88 ± 4,52	0,007
GİBg(mmHg)	15,16 ± 2,84	16,46 ± 4,23	0,05
CRF(mmHg)	10,91 ± 1,57	10,80 ± 1,95	0,743
CH(mmHg)	11,09 ± 1,52	10,39 ± 1,82	0,028
SKK (μ)	554,66 ± 34,42	567,77±22,50	0,018

Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında GİBcc, GİBg, CRF, CH ve SKK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı(Tablo-5).

Tablo-5: Grup 1 ve 2 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

	Grup 1 (DRP YOK)	Grup 2 (Non-Proliferatif DRP)	P değeri (sig-2 tailed)
GİBcc(mmHg)	16,60 ± 4,20	17,98 ± 3,46	0,155
GİBg(mmHg)	16,56 ± 4,16	17,16 ± 3,32	0,519
CRF(mmHg)	10,95 ± 2,20	10,45 ± 1,41	0,270
CH(mmHg)	10,66 ± 1,52	10,41 ± 1,36	0,496
SKK (μ)	560,65 ± 35,58	562,65±27,64	0,964

Grup 1 ve 3 karşılaştırıldığında GİBcc, GİBg, CRF, CH ve SKK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı(Tablo-6).

Tablo-6: Grup 1 ve 3 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

	Grup 1 (DRP YOK)	Grup 3 (Proliferatif DRP)	P değeri (sig-2 tailed)
GİBcc(mmHg)	16,60 ± 4,20	16,88 ± 4,52	0,786
GİBg(mmHg)	16,56 ± 4,16	16,46 ± 4,23	0,920
CRF(mmHg)	10,95 ± 2,20	10,80 ± 1,95	0,750
CH(mmHg)	10,66 ± 1,52	10,39 ± 1,82	0,555
SKK (μ)	560,65 ± 35,58	567,77±22,50	0,380

Grup 2 ve 3 karşılaştırıldığında GİBcc, GİBg, CRF, CH ve SKK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı(Tablo-7).

Tablo-7: Grup 2 ve 3 hastaların korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

	Grup 2 (Non-Proliferatif DRP)	Grup 3 (Proliferatif DRP)	P değeri (sig-2 tailed)
GİBcc(mmHg)	17,98 ± 3,46	16,88 ± 4,52	0,192
GİBg(mmHg)	17,16 ± 3,32	16,46 ± 4,23	0,346
CRF(mmHg)	10,45 ± 1,41	10,80 ± 1,95	0,630
CH(mmHg)	10,41 ± 1,36	10,39 ± 1,82	0,784
SKK (μ)	562,65 ± 27,64	567,77±22,50	0,425

Proliferatif DRP'li hasta grubunda PRP tedavisi öncesi ölçülen GİBcc, GİBg, CRF, CH ve SKK değerleri, PRP tedavisi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay değerleriyle karşılaştırıldı. PRP tedavisi öncesi ortalama GİBcc : 16,88±4,52 mmHg iken, PRP tedavisi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollerinde ort. GİBcc sırasıyla 17,55±4,07 mmHg (p=0,061) , 17,46±3,65 mmHg (p=0,370) , 17,22±2,96 mmHg (p=0,537) olarak ölçüldü. Ortalama GİBcc'de PRP tedavisi sonrası 6 aylık takiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (Tablo-8,Grafik-3).

Tablo 8: Kontrol grubu ve Grup 3'teki hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrasında korneal biyomekanik parametreler ve SKK açısından karşılaştırması

Parametre	Kontrol	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay	p ¹	p ²	p ³	p ⁴
GİBcc(mmHg)	15,73±2,86	16,88±4,52	17,55±4,07	17,46±3,65	17,22±2,96	0,007*	0,061	0,37	0,537
GİBg(mmHg)	15,16±2,84	16,46±4,23	16,8±4,19	16,69±3,93	17,06±2,96	0,05*	0,318	0,598	0,185
CRF(mmHg)	10,91±1,57	10,80±1,95	10,53±1,71	10,36±1,69	10,57±1,56	0,743	0,266	0,092	0,453
CH(mmHg)	11,09±1,52	10,39±1,82	10,15±1,43	10,03±1,48	10,4±1,58	0,028*	0,249	0,207	0,972
SKK(μ)	554,66±34,4	567,77±22,5	566,7±21,9	567±21,81	567,1±22,2	0,018*	0,127	0,178	0,269

p¹: kontrol grubu vs Grup 3 PRP tedavisi öncesi

p²: PRP tedavisi öncesi vs PRP tedavisi sonrası 1.ay

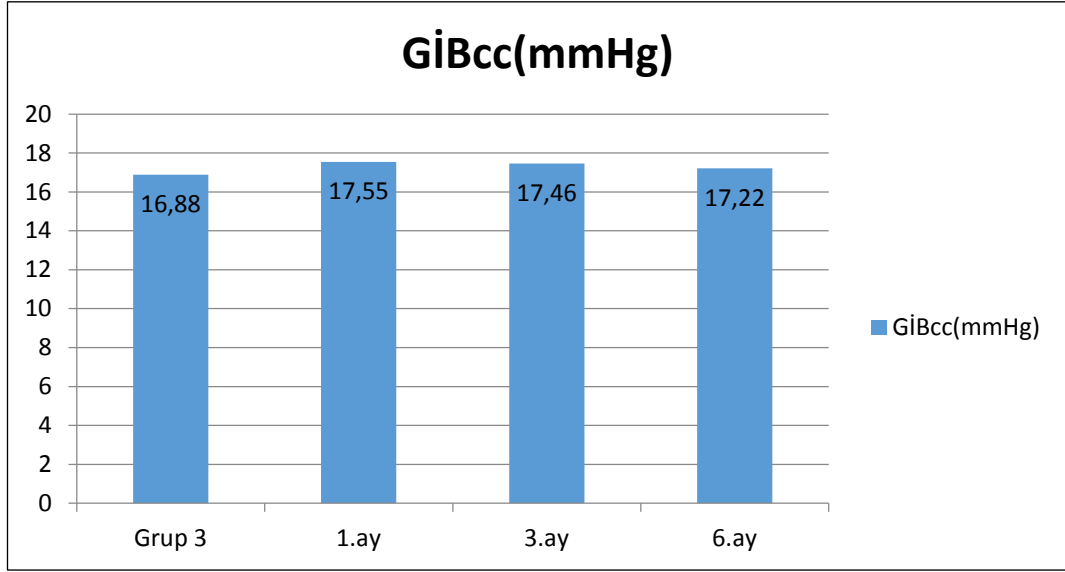
p³: PRP tedavisi öncesi vs PRP tedavisi sonrası 3.ay

p⁴: PRP tedavisi öncesi vs PRP tedavisi sonrası 6.ay

*:istatistiksel olarak anlamlı p değerleri

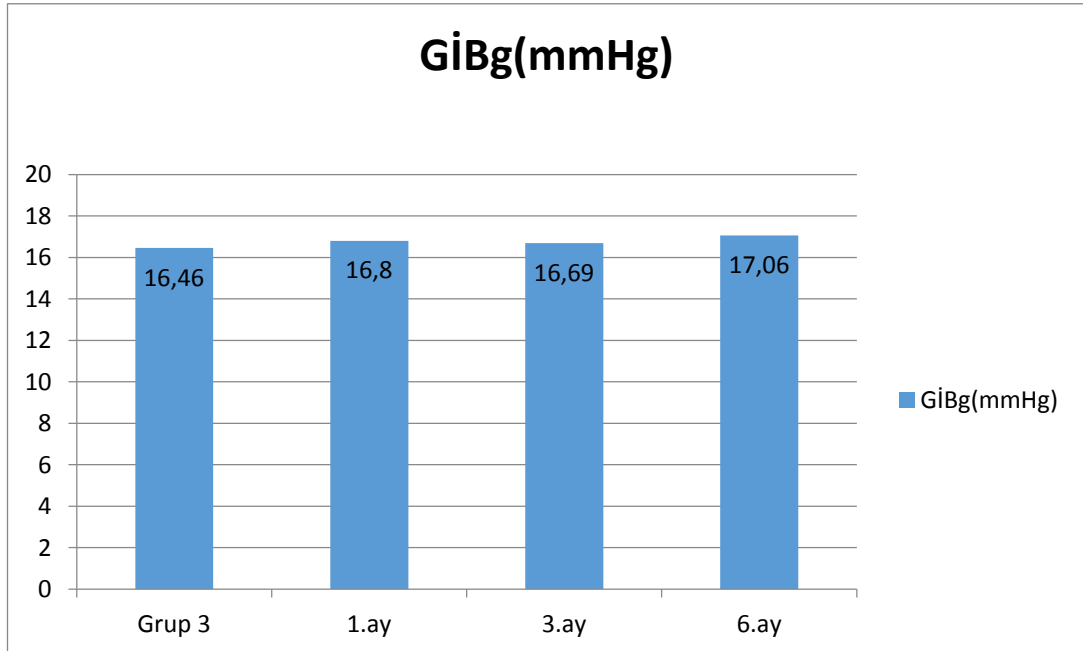
GİBg:Goldmann ile korele göziçi basıncı, GİBcc: Korneal kompanse göziçi basıncı,

CRF: Korneal rezistans faktör, CH: Korneal histerezis



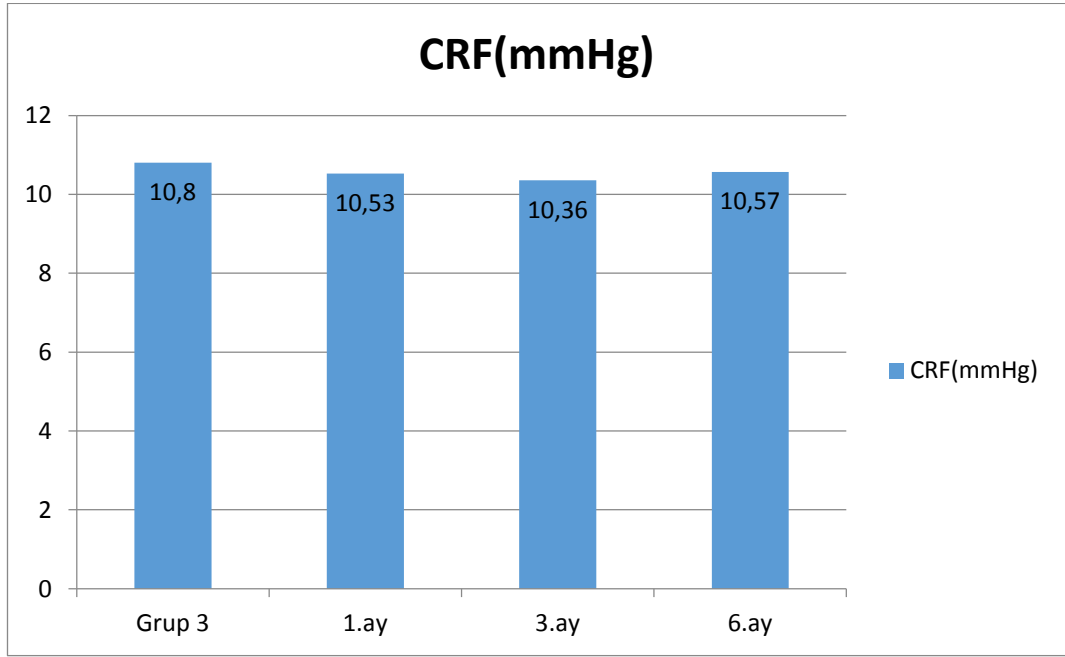
Grafik-3: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası GİBcc dağılımı

Panretinal fotokoagülasyon tedavisi öncesi ortalama GİBg: $16,46 \pm 4,23$ mmHg iken, PRP tedavisi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay takiplerde sırasıyla $16,80 \pm 4,19$ mmHg ($p=0,318$), $16,69 \pm 3,93$ mmHg ($p=0,598$), $17,06 \pm 2,96$ mmHg ($p=0,185$) olarak ölçüldü. Ortalama GİBg'de PRP tedavisi sonrası 6 aylık takiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (Tablo-8, Grafik-4).



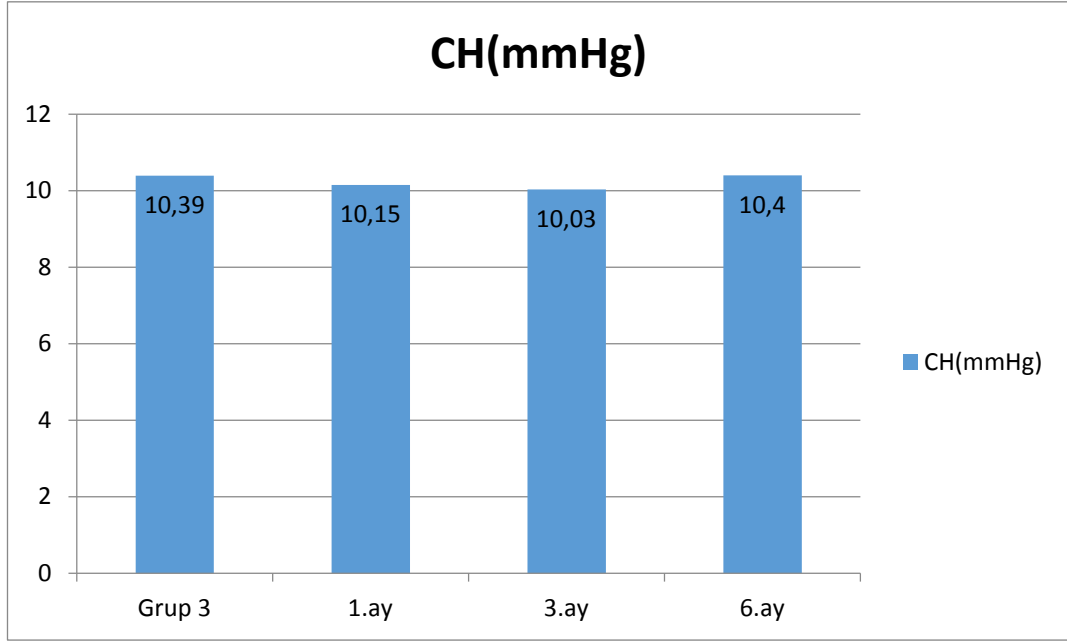
Grafik-4: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası GİBg dağılımı

PRP tedavisi öncesi ortalama CRF: $10,80 \pm 1,95$ mmHg iken, PRP tedavisi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay takiplerde sırasıyla $10,53 \pm 1,71$ mmHg ($p=0,266$), $10,36 \pm 1,69$ mmHg ($p=0,092$), $10,57 \pm 1,56$ mmHg ($p=0,453$) olarak ölçüldü. Ortalama CRF'de PRP tedavisi sonrası 6 aylık takiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (Tablo-8,Grafik-5).



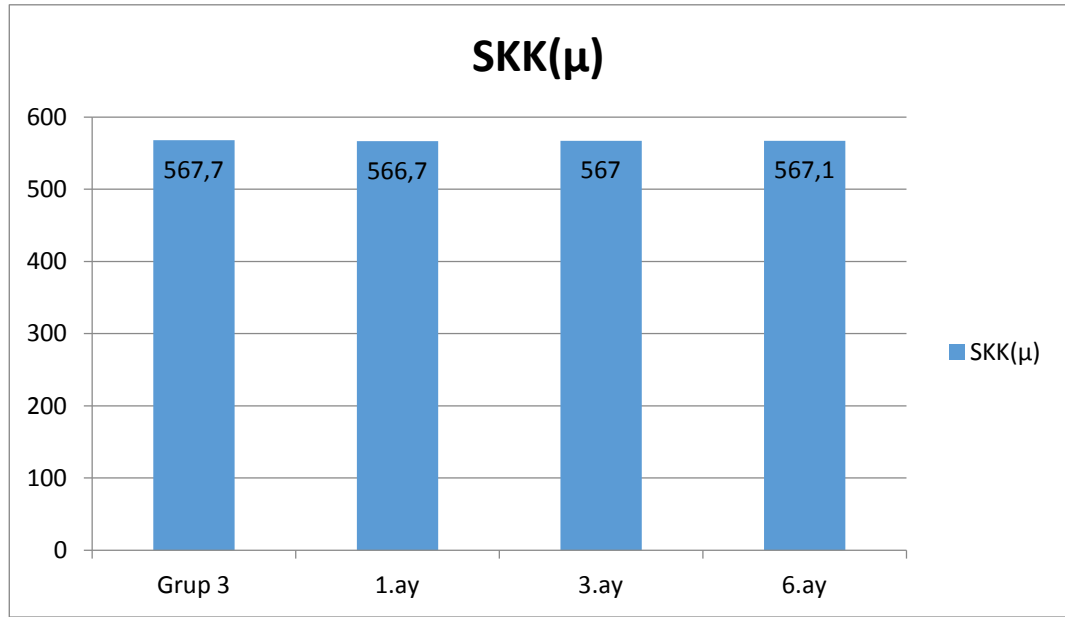
Grafik-5: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası CRF dağılımı

PRP tedavisi öncesi ortalama CH: $10,39 \pm 1,82$ mmHg iken, PRP tedavisi sonrası 1. ay, 3. ay ve 6. ay takiplerde sırasıyla $10,15 \pm 1,43$ mmHg ($p=0,249$), $10,03 \pm 1,48$ mmHg ($p=0,207$), $10,40 \pm 1,58$ mmHg ($p=0,972$) olarak ölçüldü. Ortalama CH'de PRP tedavisi sonrası 6 aylık takiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (Tablo-8,Grafik-6).



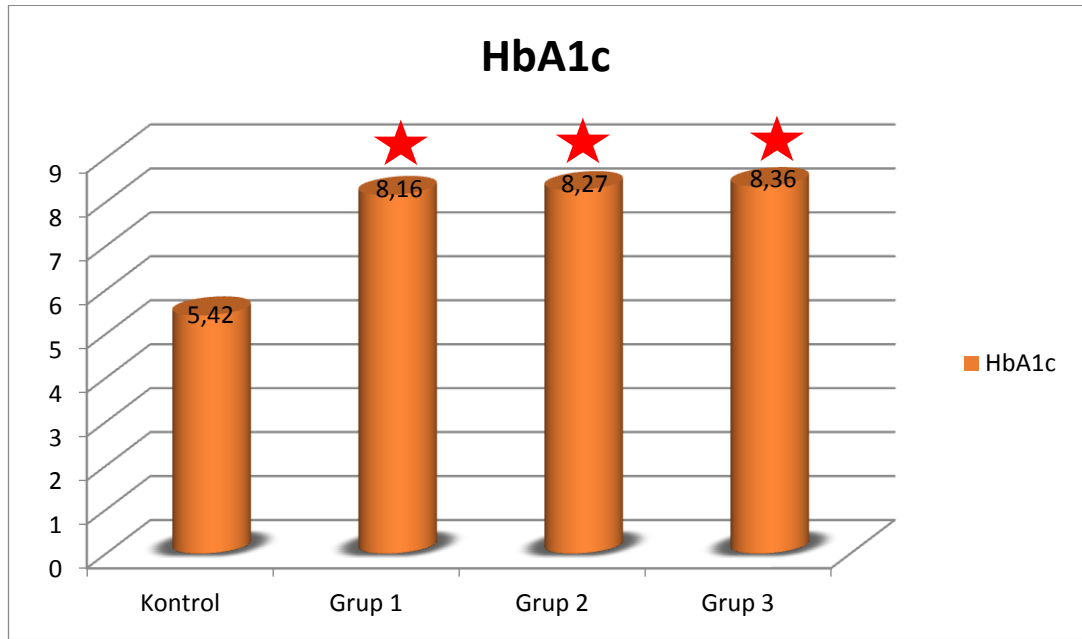
Grafik-6: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası CH dağılımı

Hastaların lazer tedavisi öncesi ortalama SKK'sı $567,77 \pm 22,50 \mu$ olarak ölçüldü. PRP tedavisi sonrası 1. ayda $566,79 \pm 21,99 \mu$ ($p=0,127$), 3. ayda $567 \pm 21,81 \mu$ ($p=0,178$), 6. ayda $567,1 \pm 22,25 \mu$ ($p=0,269$) olarak ölçüldü. Ortalama SKK'da PRP tedavisi sonrası 6 aylık takiplerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-8, Grafik-7).



Grafik-7: Grup 3 hastaların PRP tedavisi öncesi ve sonrası SKK dağılımı

Kontrol grubunun ortalama HbA1c seviyeleri % 5.42 ± 0.86 (%4.1-%5.9) idi. Hasta gruplarının ise ortalama HbA1c seviyeleri grup 1'de % 8.16 ± 2.08 (%5.60-%12.30), grup 2'de % 8.27 ± 2.10 (%6.00-%12.10), grup 3'de % 8.36 ± 1.57 (%5.90-%12.08) idi. Kontrol ve hasta gruplarının HbA1c seviyeleri karşılaştırıldığında hasta gruplarında anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,007$ ve $p=0,007$)(Grafik-8).



Grafik-8: Kontrol ve hasta gruplarının HbA1c seviyelerinin dağılımı

★ Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark mevcut (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,007$ ve $p=0,007$)

V. TARTIŞMA

Diyabet multisistemik bir hastalıktır. Birçok organ sistemini olduğu gibi gözü de etkilemektedir. DM'nin göz üzerindeki etkileri özellikle kornea ve retina üzerinde gözlenmektedir. Diyabetik hastalarda korneada görülen yapısal ve fonksiyonel anormallikler diyabetik keratopati olarak adlandırılmaktadır. Diyabetik hastaların yaklaşık % 70 'inde kornea etkilenmektedir (70-71).

Hiperglisemi varlığında proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonu sonrasında ileri glikolizasyon son ürünleri oluşur. Bu ürünler, diyabetik retinopatide vitreusun likefaksiyonuna, korneanın rijiditesinde artmaya neden olur ve retinal mikrovasküler değişikliklere yol açar. Aynı zamanda glikoz ve ileri glikozilasyon son ürünleri korneanın kollajen yapısında yeni çapraz bağların (korneal crosslinking) oluşmasına neden olarak korneal biyomekanik değişikliklere de yol açabilmektedir (71).

Hipergliseminin toksik etkilerinin sonucu olarak gelişen vasküler permeabilite artışı, endotel hücre ve perisit kaybı sonucunda maküler ödem ve retinal hipoksi gelişir. Bu patofizyolojik süreç diyabetik maküler ödem, traksiyonel retina dekolmanı, intravitreal hemoraji gibi görsel komplikasyonlarla sonuçlanır. Diyabetik hastalarda kan glikoz düzeyinin kötü metabolik kontrolü retinopatinin progresyonuna sebep olmaktadır. Hiperglisemi korneada da yapısal değişikliklere sebep olmaktadır(69).

Göz içi basıncı korneal biyomekanik parametrelerden ve santral kornea kalınlığından etkilendiği için doğru şekilde GİB ölçümü glokom ve glokom şüphesi olan hastaların tanı ve takibinde son derece önemlidir (14). Diabetik hastalarda meydana gelen korneal biyomekanik parametrelerdeki değişikliklerin bilinmesi, bu hastalarda GİB'nin doğru bir şekilde ölçülmesini

sağlayarak, yüksek GİB'nin neden olabileceği komplikasyonların erken şekilde önlenmesine imkan verir.

Günümüzde diyabetik retinopati, gelişmiş batı ülkelerdeki 40-65 yaş grubunda en sık körlük nedenidir (40). Retinopatinin gelişimi ve progresyonu ile ilgili birçok risk faktörü belirlenmiştir. Bunların en önemlileri; diyabetin evresi, diyabet süresi, kan glukoz seviyesi ve HbA1c düzeyleridir (46).

Tüm dünyada önde gelen körlük nedenlerinden biri olması, diyabetik retinopati tedavisi için birçok araştırma yapılmasını sağlamıştır. Diyabetik retinopati gelişimini engelleyen etkin bir farmakolojik ajan halen yoktur. Son zamanlarda DRP ve buna bağlı görme azalmalarını engellemek amacıyla pek çok göz hekimince vitreus içine kortikosteroid ya da bazı anti-VEGF ajanların enjeksiyonu yaygın olarak kullanılmakta (73), ya da pars plana vitrektomi cerrahisi uygulanmakta ise de (73); klasik olarak önerilen tedavi seçenekleri, "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) ve "U.K Prospective Diabetes Study "(UKPDS) tarafından etkinliği ortaya konmuş olan "sıkı kan şekeri regülasyonu" ve proliferatif DRP hastalarında uygulanan panretinal lazer fotokoagülasyon tedavisidir.

Diyabetin ve kan glikoz düzeyinin kötü metabolik kontrolünün kornea biyomekaniğinde değişikliklere yol açtığı konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (11,12,15).

Proliferatif diyabetik retinopati tedavisinde halen en etkili tedavi yöntemi olan panretinal fotokoagülasyonun mevcut iyileştirici etkilerinin yanında siklopleji, miyopiye kayma, korneal duyarlılık azalması, retina ve koroid dekolmanı, kontrast duyarlılıkta azalma, görme alanı defektleri ve görme düzeyinde dalgalanmalar yapabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir(63,64).

Litaratürde retinal fotokoagülasyon sonrası korneal duyarlılık ve kornea endotel hücre dansitesindeki değişimleri araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur(64,69).

Waldir ve ark'ı (64) ve Misra ve ark'ı (63) çalışmalarında diyabetik hastalarda lazer fotokoagülasyon sonrası korneal duyarlılıkta anlamlı azalma

saptamışlardır. Waldir ve ark'ı (64) bu duruma lazer fotokoagülasyonun silyer sınırlar üzerine olan fiziksel hasar nedeniyle olduğunu ifade etmişler.

Murata ve ark'ı (69) çalışmalarında diyabetik hastalarda retinal fotokoagülasyon sonrası kornea endotel hücre dansitesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlar. Endotel hücrelerindeki bu azalmayı, PRP tedavisini indirekt kontakt lenslerle yapmış olmalarına bağlamışlar. Çünkü indirekt kontakt lenslerle yapılan tedavilerde korneal spot büyüklüğünün Goldmann'ın 3 aynalı lensine göre daha küçük olduğu ve buna bağlı olarak da enerji yoğunluğunun ve korneal endotel hücrelerindeki etkisinin daha fazla olduğunu ifade etmişler. Biz de çalışmamızda lazer tedavisi uygularken indirekt kontakt lens kullandık.

Kornea endotel hücre dansitesinde azalma, endotelin pompa fonksiyonunda disfonksiyona yol açabilir. Endotelin pompa fonksiyonunun bozulması sonucu korneal ödem gelişebilir(69). Bu da korneanın biyomekaniğinde değişikliğe yol açabilir(74).

Hager ve ark'ı çalışmalarında saydam korneal kesili katarakt cerrahisi uyguladıkları hastalarda ameliyat sonrası 1. günde korneal histeresisi anlamlı olarak daha düşük, SKK ise daha yüksek saptamışlar. Bu durumu ameliyat sonrası oluşan korneal ödemle açıklamışlar(74).

Litaratürde panretinal fotokoagülasyonun korneal biyomekanik parametreler üzerine etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda panretinal fotokoagülasyon sonrası korneal endotel hücre dansitesinde azalma ve buna bağlı subklinik ödem gelişebileceği hipoteziyle korneanın biyomekanik parametrelerinde oluşabilecek değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Ayrıca diyabetik hastaları üç ayrı grup (DR yok, non-proliferatif DR ve proliferatif DR) altında değerlendirdik. Bu grupları hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile korneal biyomekanik parametrelerdeki değişim açısından karşılaştırdık.

Kotecha ve ark'ı (11); sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda CH'i istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte hafif daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmalarında tip1 diyabetik hastalarda, tip 2 diabetiklere

kıyasla CH'yi daha yüksek saptamışlardır. Bu durumu tip 1 diyabetik hastaların, tip 2'lere göre daha genç olmasına bağlamışlardır.

Hager ve ark.'ının (16) çalışmasında ise; hasta grubu çoğunlukla tip 2 diyabetik hastalardan oluşmaktaydı. Bu çalışmada da CH diyabetik hastalarda daha yüksek bulunmuş. Yazarlar bu durumu korneda GAG 'ın glikolizasyonu ile korneal viskosite artışına bağlamışlar. Ayrıca bu çalışmada; hem diyabetik hem de diyabetik olmayan grupta yaşla birlikte kollajen çapraz bağlanmanın artışıyla CH'nin azaldığı gösterilmiş.

Benzer şekilde Goldich ve ark'ı (65); çalışmalarında artmış kan glikoz konsantrasyonunun korneada ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşmasına neden olarak diyabetik hasta grubunda sağlıklılara kıyasla CH'yi arttırdığını ifade etmişler.

Yazgan ve ark'ı (66) ise sağlıklı kontroller ve tip 2 diyabetli hastaların korneal biyomekanik parametreleri karşılaştırmışlar. Diyabetik hastaları HbA1c seviyelerine göre 2 gruba ayırmışlar. Çalışmalarında HbA1c seviyeleri $\geq 7\%$ olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da CH'yi daha yüksek bulmuşlar. Hipergliseminin endotelin pompa fonksiyonunu bozduğunu ve bu durumun korneada hidrasyon yaparak korneanın kalınlığını ve CH'yi arttırdığını ifade etmişler.

Şahin ve ark.'ının (12) çalışmasında ise; diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla CH daha düşük bulunmuş. CH'nin korneanın vizkozitesini gösterdiğini ve birçok bağımsız değişkenden etkilendiğini belirtmişlerdir. İlerleyen yaşla birlikte korneal çapraz bağlanmadaki artış ile korneanın sertliğinde artış ve CH 'de azalma meydana geldiğini göstermişlerdir. Bu durumu diyabetin de korneal kollajende yeni çapraz bağların oluşmasını sağlayarak, yaşlanmaya benzer şekilde CH'de düşüşe sebep olabileceği şeklinde ifade etmişlerdir. Diyabetin varlığının dışında; diyabetin süresi, tipi, HbA1c düzeyi ve yüksek HbA1c düzeyi ile geçirilen sürenin CH üzerine etkili olabileceğini ifade etmişler.

Biz çalışmamızda sağlıklı kontrollere göre non-proliferatif ve proliferatif DRP'si bulunan hastalarda CH'yi anlamlı olarak daha düşük saptadık.

Sağlıklı kontroller ve retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda ise CH'de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Diyabetik hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında; gruplar arasında CH'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Proliferatif diyabetik retinopatili hasta grubunda PRP tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay ,3. ay ve 6. aydaki CH değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanamadı. Farklı çalışmalardaki farklı CH sonuçları, CH'yi etkileyen bağımsız faktörlerin tam olarak aydınlatılamamış olmasından kaynaklanabilir.

Kotecha ve ark'ı (11); sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda CRF'yi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar. Yazarlar bu durumun artmış kan glikoz seviyesinin, korneal hidrasyon kontrol mekanizmasını bozmasıyla ilgili olabileceğini ifade etmişler. Benzer şekilde Goldich ve ark'ı (65); çalışmalarında diyabetik hasta grubunda sağlıklılara kıyasla CRF'yi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlar. Yazgan ve ark'ı (66) da çalışmalarında diyabetik hasta grubunda sağlıklılara kıyasla CRF' yi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlar. Yazgan ve ark'ı(66) bu durumun yüksek kan glikoz seviyesinin, ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşmasını sağlayarak korneal stromada kollajen bağları arasında yeni çapraz bağlar oluşturması ve daha dirençli bir kornea meydana gelmesi sonucu olabileceğini ifade etmişler.

Şahin ve ark.'ı (12) çalışmalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda CRF açısından fark saptamamışlar.

Biz ise çalışmamızda sağlıklı kontrollerle diyabetik hastalarda CRF'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. Diyabetik hasta grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında CRF'de anlamlı fark yoktu. PDRP'li hasta grubunda PRP tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay ,3. ay ve 6.ay CRF değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Goldich ve ark'ı (65) çalışmalarında diyabetik hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında GİBg ve GİBcc'de anlamlı fark saptamamışlar. Yazgan ve ark.'ı (66); diyabetik hastalarda GİBg ve GİBcc'yi kontrol grubuna göre daha yüksek saptamışlar.

Şahin ve ark.'ı yaptıkları çalışmada (12) ise; GİBg, GİBcc 'yi diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlar. Yazarlar bu durumu diyabetik hastaların daha kalın ve sert bir korneal yapıya sahip olmalarına bağlamışlar.

Biz de çalışmamızda GİBg ve GİBcc'yi non-PDRP'li ve PDRP'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Bu durum hipergliseminin etkisiyle korneada kollajen çapraz bağlanmanın artması sonucu daha kalın bir korneanın gelişmesi nedeniyle olabilir.

Goldich ve ark.'ı (65) çalışmalarında diyabetik hastaların kornealarını daha kalın saptamışlar. Şahin ve ark.'ı (12) sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında diyabetik hastaların santral kornea kalınlıklarını daha yüksek bulmuşlar. Yazarlar bu durumu hipergliseminin uyardığı kollajen çapraz bağlanma artışı ve glikolizasyon ürünleri sonucu korneanın sertliğinin artmasına bağlamışlar.

Yazgan ve ark.'ı (66) sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında diyabetik hastaların santral kornea kalınlıklarını daha yüksek bulmuşlar. Yaptıkları çalışmada diyabetik hastaları HbA1c seviyesine göre ikiye ayırdıklarında; HbA1c seviyesi ≥ 7 olan hasta grubunda SKK'yı daha kalın saptamışlar. Kötü glisemik kontrollü hastaların santral kornea kalınlığının daha yüksek bulunmasını non-enzimatik glikolizasyon ile kornea stromasının yeniden şekillenmesiyle açıklamışlar. Bu durum SKK üzerine diyabetik retinopatinin evresinin etkisinden çok, kan HbA1c düzeyinin yani kan şekerinin metabolik kontrolünün daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmalardan farklı olarak Kotecha ve ark.(11)' ı ile Hager ve ark.'ı (16), diyabetik hastalarla kontrol grubu arasında santral kornea kalınlığı açısından anlamlı fark saptamamışlardı.

Biz ise çalışmamızda SKK'yı PDRP'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Retinopatisi olmayan diyabetli hastalarda ve non-PDRP'li hastalarda SKK kontrol grubuna göre daha kalın olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hipergliseminin etkisiyle korneanın ekstraselüler ara yüzey maddeleri olan proteoglikan ve glikozaminoglikanlar non-enzimatik glikolizasyona uğrar. Bunun sonucu olarak ekstraselüler ara

yüzeyin yapısı değişir. Kötü glisemik kontrollü diabetiklerde meydana gelen bu değişiklik santral kornea kalınlığının artışına neden olabilir(66). Korneanın endotel pompa disfonksiyonu korneal ödemi artırarak diyabetik hastalarda kornea kalınlığını arttırabilir(70).

Diyabetin süresi ve tipi, kan şekeri regulasyonunun bozuk olduğu süre diyabetik retinopati progresyonunu etkilediği gibi korneanın yapısında da farklı etkiler yaratabilir. Kadın ve erkek cinsiyetteki farklı hormonal dengeler korneal biyomekanik parametreleri etkileyebilir. Ek olarak bu değişkenler kan şekeri metabolizmasını farklı şekillerde etkileyebilir. Diyabetin süresi, yüksek kan şekere daha uzun süre maruziyet sonucu, korneal biyomekanik parametreler üzerinde daha fazla değişikliğe yol açabilir. Özellikle HbA1c'nin yüksek olduğu süre, non-enzimatik glikolizasyon süresini etkileyerek kornea biyomekaniğinde önemli değişikliklere yol açabilir(66).

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet, kornea biyomekaniğini etkileyen bir hastalıktır. Korneal biyomekanik parametrelerdeki değişikliklerde özellikle kişinin kan şekerinin metabolik düzeyinin önemli olduğunu ve kötü glisemik kontrolün diyabetik hastalardaki korneal biyomekanik parametrelerdeki değişikliğin temel nedeni olduğunu düşünüyoruz. Glokomun teşhis ve tedavisinde göz içi basıncının sağlıklı ölçümünün önemi büyüktür. Korneal biyomekanik parametreler ve santral kornea kalınlığı göz içi basıncı ölçümünde kullanılan cihazların sonuçlarını etkileyebilir. Diyabet ve glokom birlikteliğinde bu bilgilerin göz önünde tutulması önerilir.

Ayrıca panretinal fotokoagülasyon, proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda kornea biyomekaniğinde değişikliğe yol açmayan ve halen bu hastalığın tedavisinde altın standart olan bir tedavidir.

VII. ÖZET

AMAÇ: Diyabetik retinopatinin farklı evrelerinde korneal biyomekanik parametrelerde ve santral kornea kalınlığındaki (SKK) değişimleri araştırmak ve daha önce herhangi bir lazer tedavisi almamış proliferatif diyabetik retinopatili (PDRP) hastalarda panretinal fotokoagulasyon (PRP) sonrası korneal biyomekanik parametrelerde ve SKK'da yaptığı değişimleri incelemek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya diyabetik retinopatisi olmayan tip 2 diyabetli 30 hastanın 30 gözü (grup 1), non-PDRP saptanan 35 tip 2 diyabetli hastanın 35 gözü (grup 2), proliferatif diyabetik retinopatisi olan 30 hastanın 48 gözü (grup 3) ve 40 sağlıklı kontrol grubunun 63 gözü dahil edildi. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun Ocular Response Analizer cihazı ile korneal histerezis (CH), korneal rezistans faktör (CRF), Goldmann ile korneal göz içi basıncı (GİBg) ve korneal kompanse GİB (GİBcc) ve santral kornea kalınlığı (SKK) ölçümü yapıldı ve HbA1c değerleri incelendi. Diyabetik hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile CH, CRF, GİBg, GİBcc ve SKK parametreleri açısından karşılaştırıldı. PDRP'li hastaların tümüne PRP tedavisi uygulandı. Bu grupta PRP tedavisi öncesi ve sonrasındaki 1.ay, 3.ay, ve 6.ay CH, CRF, GİBg, GİBcc ve SKK parametrelerindeki değişimler incelendi.

BULGULAR: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grup 1'de CH, CRF, GİBcc, GİBg ve SKK açısından anlamlı fark saptanmadı. Grup 2'de kontrol grubuna göre CH anlamlı olarak daha düşük($p=0,04$), GİBcc ve GİBg anlamlı olarak daha yüksekti($p=0,001$ ve $p=0,002$). Grup 3'te kontrol grubuna göre CH anlamlı daha düşük($p=0,028$), GİBcc, GİBg ve SKK anlamlı

olarak daha yüksekti($p=0,007$, $p=0,05$ ve $p=0,018$). Grup 3'teki hastalarda PRP tedavisi öncesi ve sonrasındaki 1.ay,3.ay ve 6.ay CH, CRF, GİBcc, GİBg ve SKK değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. HbA1c değerleri kontrol grubunda ort. %5,42, Grup 1'de % 8,16, Grup 2'de %8,27, Grup 3'te %8,36 ölçüldü.

SONUÇ: Kötü metabolik kontrol ve diyabetik retinopatisi olan hastalarda sağlıklı kontrollere ve diyabetik retinopatisi olmayanlara kıyasla CH anlamlı yüksek saptanmıştır. Panretinal fotokoagulasyon, proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda kornea biyomekaniğinde değişikliğe yol açmayan ve halen bu hastalığın tedavisinde altın standart olan bir tedavidir.

ANAHTAR KELİMELER: Diyabet, panretinal fotokoagulasyon, korneal biyomekanik parametreler

VIII. ABSTRACT

PURPOSE: To investigate the effect of different stages of diabetic retinopathy on corneal biomechanical parameters and central corneal thickness (CCT) and to examine changes in corneal biomechanical parameters and CCT following panretinal photocoagulation (PRP) in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDRP) without previous history of laser treatment.

MATERIAL AND METHOD: Study included 30 eyes from 30 diabetic patients without diabetic retinopathy (group 1), 35 eyes from 35 diabetic patients with non-PDRP (group 2), 48 eyes from 30 patients with PDRP (group 3) and 63 eyes from 40 healthy volunteers. In all groups, corneal resistance factor (CRF), corneal hysteresis (CH), Goldmann correlated intraocular pressure (IOPg) and corneal compensated IOP (IOPcc) were measured by Ocular Response Analyzer; central corneal thickness (CCK) was measured by ultrasonic pachymeter. HbA1c level was determined in all groups. Diabetic groups were compared with each other and also with control group in respect of CH, CRF, IOPg, IOPcc and CCT parameters. All patients with PDR had undergone PRP treatment. CH, CRF, IOPg, IOPcc and CCT parameters before PRP treatment were compared with those of the patients after PRP treatment at months 1, 3, and 6.

RESULTS: CH, CRF, IOPcc, IOPg and CCT were not significantly different in Group 1 compared to control group. CH was significantly lower ($p=0,04$) and IOPcc and IOPg were significantly higher ($p=0,001$ and $p=0,002$) in Group 2 compared to control group. CH was significantly lower ($p=0,028$) and IOPcc, IOPg and CCT were significantly higher ($p=0,007$, $p=0,05$ and $p=0,018$) in Group 3 compared to control group. There were no significant differences in CH, CRF, IOPcc, IOPg and CCT before

PRP treatment and after PRP treatment at any given time point in Group 3. Mean HbA1c was 5,42% in control group, 8,16% in Group 1, 8,27% in Group 2, and 8,36% in Group 3.

CONCLUSION: In poorly controlled diabetics with diabetic retinopathy, CH is significantly higher compared with those of the healthy subjects and patients without diabetic retinopathy. Panretinal photocoagulation is still the gold standard for treatment of PDR and has no effect on corneal biomechanics in patients with proliferative DRP.

KEY WORDS: Diabetes, panretinal photocoagulation, corneal biomechanical parameters

IX. KAYNAKLAR

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes : estimates for the year 2000 and the projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
2. Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, et al. Altered epithelial-basement membrane interactions in diabetic corneas. *Arch Ophthalmol* 1992;110:537–40.
3. Rehany U, Ishii Y, Lahav M, et al. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients; an electron-microscopy study. *Cornea* 2000;19:534–38.
4. Gekka M, Miyata K, Nagai Y, et al. Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. *Cornea* 2004;23:35–37.
5. Lee JS, Oum BS, CHoi HY, et al. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye* 2006;20:315–18.
6. Siribunkum J, Kosrirukvongs P, Singalavanija A. Corneal abnormalities in diabetes. *J Med Assoc Thai* 2001;84:1075–83.
7. Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, et al. Is there a correlation between diabetes mellitus and central corneal thickness? *J Glaucoma* 2010;19:613–16.
8. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;214:793–97.
9. Kaji Y, Usui T, Oshika T, et al. Advanced glycation end products in diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:362–68.
10. Hager A, Wegscheider K, Wiegand W. Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1369–1374

11. Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, et al. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Nov;36(11):1822-28.
12. Sahin A, Bayer A, Ozge G, et al. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Oct;50(10):4597-604.
13. Alio JL, Agdeppa CC, Rodriguez-Prats JL, et al. Factors influencing corneal biomechanical changes after microincision cataract surgery and standard coaxial phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:890-97.
14. Sahin A, Bayer A. Corneal hysteresis changes in diabetic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Feb;36(2):361.
15. Scheler A, Spoerl E, Boehm AG. Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure *Acta Ophthalmol.* 2012 Sep;90(6).
16. Hager A, Wegscheider K, Wiegand W. Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp. ophthalmol.* 2009 Oct;247(10):1369-74.
17. Nishida T, Basic Science And Pathophysiologic Responses. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ eds. *Fundamentals of Cornea and External Disease.* Mosby 1997;3-27.
18. Özçetin H. *Klinik Göz Hastalıkları*; 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi, 2003;61-70.
19. Aydın P, Akova YA. *Temel Göz Hastalıkları*; Güncellenmiş 2. baskı. Güneş Yayınevi, 2011;205-33.
20. Snell R. Development of the Eye and the Ocular Appendages. In *Clinical Anatomy of the Eye.* Snell R, Lemp M eds. Blackwell Science, 1998;1:1-20.
21. Wilhelmus KR, Huang AJW, Hwang DG, et al. External Disease and Cornea Basic Science Course American Academy of Ophthalmology 1999-2000;(8):11-3,39-54.

22. Sutphin JE, Chodosh J, Dana MR, et al. Clinical approach to corneal transplantation. In: External disease and cornea, basic and clinical science course. Sutphin JE, Chodosh J, Dana MR, Fowler WC, Reidy JJ, Weiss JS, Turgeon PW, eds. Section 8. San Francisco: American academy of ophthalmology; 2003-2004: 425-45.
23. Maloney RK, Bogan SJ, Waring GO. Determination of corneal image-forming properties from corneal topography. Am J Opth. 1993 Jan; 115(1):31-4
24. Özdamar A, Aras C, Şener B. Epithelial deposits after hyperopic LASIK. J Cataract Refract Surg. 2000;26:632.
25. Waltman SR, Hart WM. The cornea. In: Moses RA, Hart WM, eds. Adler's physiology of the eye. 8th ed. St. Luis: The C.V. Mosby Company; 1987:36-45.
26. Sugar J. Cornea and external disease. In: Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ et al eds. Ophthalmology. 2nd ed. St. Luis: Mosby; 2004:413-501.
27. Lang GK, Göz Hastalıkları. Palme Yayıncılık, Ankara 2001:117-20.
28. Yayıncıoğlu RA, Akova YA. Anatomi. Aydın P, Akova YA (eds). Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi 2. Baskı, Ankara 2010:205-6.
29. Kanski J. Clinical Ophthalmology. Elsevier. 7th Edition. 2011;168-210.
30. Kanski JJ. Klinik Oftalmoloji; 4. Baskı.İstanbul Nobel Tıp Kitabevi. 2001;96-137.
31. Doğru M, Refraktif Lazer Cerrahisinde Korneal Yara İyileşmesi ve Apoptozis; Özçetin H, Şener B (eds). Miyopi ve Tedavisi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002:165-67.
32. American Academy of Ophthalmology. Oftalmolojinin Esas ve ilkeleri. Güneş Kitapevleri, 2009;45-7.
33. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix compounds in aged human cornea. Types I-IV collagen and laminin. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1991;229:157.

34. Dua HS, Faraj LA, Said DG, et al. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1778-85.
35. Kaufman HE. The corneal endothelium in intraocular surgery. *J R Soc Med*. 1980; 73:165-71.
36. Pepose JS, Ubels JL. Cornea and Sclera. In: Adler's Physiology of the Eye. Tenth Edition. St. Louis: Mosby; 2003:59-92.
37. Özçetin H. Pratik göz hastalıkları. 2. baskı, F. Özsan Matbaacılık Ltd. Sti. Bursa; 2000:111-112.
38. TURDEP-II 2010: Prof. Dr. İlhan SATMAN ve TURDEP-II Çalışma Grubu. http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf.
39. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1217-28.
40. Klein R, Klein B, Moss S. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-91.
41. Kanski JJ. Klinik Oftalmoloji; 7. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2011; 534 - 35.
42. Bayraktar Z. Diabetik retinopatinin sınıflandırılması, erken tanı ve takibi. *T. Oft Gaz* 1990;20:136-39.
43. Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, et al. Diabetic retinopathy. Guyer D, Yanuzzi L, Shields J. *Retina-Vitreous- Macula W.B. Saunders Co.*, 1999:316-29.
44. Cogan DG, Toussaint D, and Kuwabara T. Retinal vascular patterns, Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961;66:366-78.
45. Friendwald JS. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1950;33:1199.
46. Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1989;38:1203-06.
47. Kanski JJ. Klinik Oftalmoloji; 7. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2011; 534-50.

48. Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy, *Ophthalmology* 1989;91:1440-46.
49. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician?. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:109-114.
50. Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma.* 2006;15:364-70.
51. Elsheikh A, Alhasso D, Kotecha A, et al. Assessment of the ocular response analyzer as a tool for intraocular pressure measurement. *J Biomech Eng.* 2009;131:81-84.
52. Hagishima M, Kamiya K, Fujimura F, et al. Effect of corneal astigmatism on intraocular pressure measurement using ocular response analyzer and Goldmann applanation tonometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:257-62.
53. Ehler N, Hjortdal J. Corneal thickness: measurement and implications. *Experimental Eye Research* 2004;78:543-48.
54. Streho M, Dariel R, Giraud JM, et al. Evaluation of the Ocular Response Analyzer in ocular hypertension, glaucoma, and normal populations. Prospective study in 329 eyes. *J Fr Ophtalmol.* 2008;31:953-60
55. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, et al. Corneal thickness and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 5337-5347.
56. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:156-62
57. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, et al. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3026-31.
58. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, et al. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye.* 2006; 29: 257-62.

59. Kirwan C, O'Malley D, O'Keefe M. Corneal hysteresis and corneal resistance factor in keratoectasia: findings using the Reichert ocular response analyzer. *Ophthalmologica*. 2008;222:334-37.
60. Shields MB, Ritch R, Krupin T. Intraocular pressure and tonometry. *Glaucoma*. Ritch R, Shields MB, Krupin T (Eds). *The Glaucomas* vol. 2, St.Louis: Mosby, Times Mirror Company, 1996:1507-20.
61. Marsich MW, Bullimore MA. The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea*. 2000 Nov;19(6):792-5.
62. Lázaro C, Hernández EM, Martínez D, et al. Comparison of central thickness measured with anterior segment optical coherence tomography versus ultrasonic pachymetry. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 Feb;88(2):45-9.
63. Stuti Misra, Ha Na Ahn, Jennifer P. Craig, et al. Effect of Panretinal Photocoagulation on Corneal Sensation and the Corneal Subbasal Nerve Plexus in Diabetes Mellitus *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 ;54:4485-4490
64. Waldir Neira-Zalentein, Juha M. Holopainen, Timo M. T. Tervo, et al. Corneal Sensitivity in Diabetic Patients Subjected to Retinal Laser Photocoagulation *Invest Ophthalmol Vis. Sci*. 2011 ;52:6043-6049
65. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Apr;35(4):715-9.
66. Yazgan S , Celik U , Kaldırım H , et al. Evaluation of the relationship between corneal biomechanic and HbA1c levels in type 2 diabetes patients *Clinical Ophthalmology* 2014;8 1549-1553
67. Bandello, F., Brancato, R., Lattanzio, R., et al. Double-frequency Nd:YAG laser vs. argon-green laser in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: randomized study with long-term follow-up. *Lasers Surg Med*, 19(2), 173-176.
68. Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1981). Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical applications of DRS findings. DRS report no:8 *Ophthalmology* , 88:583-600.

69. Hiroshi Murata, Satoshi Kato, Harumi Fukushima, et al. Corneal endothelial cell density reduction: a complication of retinal photocoagulation with an indirect ophthalmoscopy contact lens *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007; 85: 407–408
70. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, et al. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:401–10.
71. Gekka M, Miyata K, Nagai Y, et al. Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. *Cornea.* 2004;23:35–37.
72. Evans JR , Michelessi M, Virgili G Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 24;11
73. Arevalo JF Diabetic macular edema: changing treatment paradigms *Curr Opin Ophthalmol.* 2014 Nov;25(6):502-7
74. Hager A, Loge K, Füllhas MO, et al. Changes in corneal hysteresis after clear corneal surgery *Am J Ophthalmol.* 200